

Aus dem Zentrum für klinische Tiermedizin
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Arbeit angefertigt unter der Leitung von
Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann

Evaluation der systolischen und diastolischen Funktion bei der feline hypertrophen Kardiomyopathie mittels Gewebedoppler

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Rotna Sarkar
aus Köln

München 2011

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Hartmann

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Gehlen

Tag der Promotion: 12. Februar 2011

Meinen Eltern und meinem Mann Christoph

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------------|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| I. | Abkürzungsverzeichnis..... | VI |
| II. | Einleitung | 1 |
| III. | Literaturübersicht feline hypertrophe Kardiomyopathie..... | 2 |
| 1. | Klassifizierung | 2 |
| 2. | Prävalenz und Rasedisposition | 2 |
| 3. | Ätiologie, Pathogenese und Krankheitsverlauf..... | 3 |
| 3.1. | Genetik | 3 |
| 3.2. | Pathogenese | 7 |
| 3.3. | Krankheitsverlauf | 12 |
| 4. | Pathologische und histologische Veränderungen..... | 14 |
| 4.1. | Makroskopisch | 14 |
| 4.2. | Histologisch..... | 15 |
| 5. | Diagnose..... | 17 |
| 5.1. | Allgemeine und kardiovaskuläre Untersuchung | 18 |
| 5.2. | Blutdruckmessung | 18 |
| 5.3. | Röntgen | 18 |
| 5.4. | Elektrokardiographie | 19 |
| 5.5. | Echokardiographie | 19 |
| 5.5.1. | 2D-Echokardiographie | 19 |
| 5.5.2. | Blutflussdoppler | 21 |
| 5.5.2.1. | Mitralklappeneinflussprofil | 22 |
| 5.5.2.2. | Pulmonalveneneinflussprofil..... | 25 |
| 5.5.3. | Gewebedoppler..... | 25 |
| 5.5.3.1. | Allgemeines..... | 26 |
| 5.5.3.2. | Untersuchungen bei der HCM..... | 28 |
| 5.6. | CT, MRT, Sonomikrometrie | 36 |
| 5.7. | Blutmarker | 37 |
| 5.8. | Gentests | 39 |
| 5.9. | Ausschluss von Differentialdiagnosen | 40 |
| 6. | Therapie..... | 40 |
| 6.1. | Medikamentelle Therapie..... | 40 |
| 6.2. | Chirurgische Intervention..... | 45 |
| IV. | Material und Methoden | 47 |
| 1. | Patienten | 47 |
| 2. | Einschlusskriterien | 47 |
| 3. | Studien..... | 48 |
| 3.1. | Studie 1..... | 49 |
| 3.2. | Studie 2..... | 49 |
| 3.3. | Studie 3..... | 50 |
| 3.4. | Studie 4..... | 50 |
| 3.5. | Studie 5..... | 50 |
| 4. | Untersuchungen..... | 50 |
| 4.1. | Anamnese | 50 |
| 4.2. | Allgemeine kardiovaskuläre Untersuchung | 51 |
| 4.3. | Blutdruckmessung..... | 51 |
| 4.4. | Laboruntersuchung..... | 51 |
| 4.5. | Elektrokardiographie | 51 |

| | | |
|--------------|--------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.6. | Röntgenuntersuchung..... | 52 |
| 4.7. | Echokardiographie | 52 |
| 4.7.1. | Konventionelle 2D-Echokardiographie..... | 52 |
| 4.7.2. | Blutflussdopplerechokardiographie | 53 |
| 4.7.3. | Gewebedopplerechokardiographie..... | 54 |
| 5. | Offline-Analyse | 54 |
| 5.1. | Auswertung mit der Software EchoPAC® Q-Analyse | 56 |
| 5.2. | Auswertung mit der Software EchoPAC® 2D-Strain..... | 58 |
| 6. | Statistische Auswertung | 63 |
| 6.1. | Studie 1..... | 63 |
| 6.2. | Studie 2..... | 64 |
| 6.3. | Studie 3..... | 64 |
| 6.4. | Studie 4..... | 64 |
| 6.5. | Studie 5..... | 65 |
| V. | Ergebnisse | 66 |
| 1. | Deskriptiver Teil | 66 |
| 1.1. | Geschlechts-, Alters- und Gewichtsverteilung..... | 66 |
| 1.2. | Weitergehende Befunde und Therapie der untersuchten Katzen | 69 |
| 2. | Studie 1..... | 71 |
| 3. | Studie 2..... | 76 |
| 4. | Studie 3..... | 79 |
| 4.1. | Gewebeschwindigkeit..... | 80 |
| 4.2. | Strain | 83 |
| 4.3. | Strain Rate | 87 |
| 4.4. | Korrelations- und Regressionsanalyse | 90 |
| 5. | Studie 4..... | 93 |
| 6. | Studie 5..... | 94 |
| 6.1. | Vergleich der Krankheitsstadien mittels Mitraleinflussprofil..... | 95 |
| 6.2. | Vergleich des Mitraleinflussprofils mit Gewebedopplerparametern .. | 99 |
| VI. | Diskussion | 105 |
| VII. | Zusammenfassung..... | 132 |
| VIII. | Summary | 134 |
| IX. | Literaturverzeichnis..... | 136 |
| X. | Anhang | 154 |
| XI. | Danksagung | 165 |

I. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--------------------------------------------------------|
| ACE | Angiotensin Converting Enzyme |
| ACVIM | American College of Veterinary Internal Medicine |
| ANP | Atriales natriuretisches Peptid |
| Ao | Aorta |
| ATE | Arterielle Thromboembolie |
| ATII | Angiotensin II |
| AVC | Aortenklappenschluss |
| AVO | Aortenklappenöffnung |
| B-Bild | Brightness Mode |
| βMyHC | β-Myosin heavy chain |
| BNP | Brain natriuretic peptide |
| Ca | Kalzium |
| CT | Computertomographie |
| DCM | Idiopathische dilatative Kardiomyopathie |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| DRVOTO | Dynamische rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion |
| DT | Dezelerationszeit |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EKH | Europäische Kurzhaarkatze |
| FS | Verkürzungsfraction |
| HCM | Hypertrophe Kardiomyopathie |
| IVCT | Isovolumische Kontraktionszeit |
| IVRT | Isovolumische Relaxationszeit |
| IVSd | Interventrikuläres Septum in der Diastole |
| KGW | Körpergewicht |
| KMP | Kardiomyopathie |
| LA | Linkes Atrium |
| LMU | Ludwig-Maximilians-Universität München |
| LVEF | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| LVOT | Linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion |
| LVPWd | Linke/freie Wand in der Diastole |
| MaxWdd | Maximale diastolische Wanddicke |
| mm | Millimeter |
| M-Mode | Motion Mode |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MVC | Mitralklappenschluss |
| MVO | Mitralklappenöffnung |
| MW | Mittelwert |
| MYBPC | Myosin binding protein C |
| NYHA | New York Heart Association |
| PGE2 | Prostaglandin E 2 |
| PRF | Pulsrepetitionsfrequenz |

| | |
|------------------|-----------------------------------------------|
| PSS | Postsystolic Shortening |
| PV | Pulmonalvenenfluss |
| PW-Gewebedoppler | Spektralgewebedoppler |
| RAAS | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System |
| RCM | Restriktive Kardiomyopathie |
| ROC | Receiver operating characteristic |
| ROI | Region of Interest |
| SAM | Systolic anterior motion |
| SNP | Single Nucleotide Polymorphism |
| SR | Strain Rate |
| TtP | Time to peak |
| TVI | Tissue Velocity Imaging/Gewebebeschwindigkeit |
| VK | Variationskoeffizient |

II. Einleitung

Die feline hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist die häufigste kardiale Erkrankung der Katze. Aufgrund der Art der Vererbung, der phänotypischen Expression, des ähnlichen Krankheitsbildes und der ähnlichen Pathologie stellt sie ein Modell für die humane HCM dar (TILLEY et al., 1977; FOX et al., 1995; MARIAN et al., 1995; KITTLESON et al., 1999).

An einer HCM erkrankte Katzen können über einen langen Zeitraum klinisch unauffällig sein. Häufig wird die HCM erst entdeckt, wenn bereits klinische Symptome aufgetreten sind und sich die Katze in einem hochgradigen Krankheitsstadium befindet. Im Endstadium der HCM können neben einem kongestiven Herzversagen, eine arterielle Thromboembolie und ein plötzlicher Herztod auftreten (LIU et al., 1981; FOX et al., 1995; KITTLESON et al., 1999; ELLIOTT et al., 2000; BATY et al., 2001; MARON, 2003; TILLEY et al., 2008; BRIZARD et al., 2009).

Eine Diagnose in einem frühen Krankheitsstadium ohne Hypertrophie ist mit den herkömmlichen Untersuchungsmodalitäten nicht möglich. Eine frühzeitige Diagnose der HCM vor dem Auftreten einer Hypertrophie und Symptomen spielt jedoch gerade hinsichtlich des Zuchteinsatzes der Katzen eine große Rolle.

Der Gewebedoppler wird bereits in der Humanmedizin zur Beurteilung der myokardialen Funktion bei der HCM eingesetzt. Gewebegeschwindigkeiten und die Verformungsparameter Strain und Strain Rate bieten eine objektive Möglichkeit, die systolische und diastolische Funktion des Myokards zu evaluieren und so den Krankheitsverlauf und den Therapieerfolg zu beurteilen. Mithilfe des Gewebedopplers werden Patienten detektiert, die ohne das Vorliegen einer phänotypisch sichtbaren HCM bereits eine myokardiale Dysfunktion zeigen (NAGUEH et al., 2000; NAGUEH et al., 2001; CARDIM et al., 2002b; HO et al., 2002; NAGUEH et al., 2003). Da eine kausale Mutation für die HCM keine oder nur eine milde Herzwandverdickung bewirken kann, aber zu einer häufigen Inzidenz von einem plötzlichen Herztod führt, ist es wichtig, auch diese Individuen frühzeitig als erkrankt zu identifizieren (WATKINS et al., 1995).

Ziel dieser Studie war es daher, den Einsatz des Gewebedopplers anhand zweier Auswertungsmethoden bei der feline HCM zu evaluieren und mit den herkömmlichen echokardiographischen Parametern zu vergleichen. Des Weiteren wurde ein Vergleich von verschiedenen Messfenstern in drei Schnittebenen zur Ermittlung der maximalen diastolischen Wanddicke durchgeführt.

III. Literaturübersicht feline hypertrophe Kardiomyopathie

Die feline hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist die häufigste kardiale Erkrankung der Katze. Aufgrund der Art der Vererbung, der phänotypischen Expression, des ähnlichen Krankheitsbildes und der ähnlichen Pathologie stellt sie ein Modell für die humane HCM dar (TILLEY et al., 1977; FOX et al., 1995; MARIAN et al., 1995; KITTLESON et al., 1999).

1. Klassifizierung

In der Humanmedizin werden Kardiomyopathien (KMP) in primäre und sekundäre KMP eingeteilt. Die primäre KMP betrifft hauptsächlich oder ausschließlich den Herzmuskel. Die sekundären KMP zeigen zwar eine Schädigung des Herzmuskels, jedoch sind diese Teil einer systemischen mehrere Organe betreffenden Erkrankung. Die primären KMP werden in genetische, gemischte und erworbene KMP eingeteilt. Die HCM gehört zu den genetischen KMP (MARON et al., 2006).

Je nach Autor und Veröffentlichungsjahr gibt es verschiedene Einteilungen für die felines KMP. Die felines KMP wurden 1974 nach pathologischen Kriterien in drei Gruppen eingeteilt: die Endomyokarditis, die HCM und die kongestive KMP (LIU et al., 1975; TILLEY et al., 1977). KIENLE (2008) teilte die felines KMP in primäre und sekundäre KMP nach morphologischen Unterscheidungskriterien ein. Den primären felines KMP werden demnach die HCM, die idiopathische dilatative KMP (DCM), die restriktive KMP (RCM), die unklassifizierte KMP und die arrhythmogene rechtsventrikuläre KMP zugeordnet. Die sekundären KMP werden in nutritive, metabolische, infiltrative, inflammatorische, genetische und toxische KMP unterteilt (LARRY P. TILLY, 2008).

2. Prävalenz und Rassedisposition

Die Prävalenz der felines KMP bei klinisch unauffälligen Katzen liegt bei 16 %, wobei die HCM mit 59 % die am häufigsten diagnostizierte feline KMP-Form darstellt (FERASIN et al., 2003; RIESEN et al., 2007b; PAIGE et al., 2009). Bei RIESEN und Mitarbeitern (2007) wiesen 8 % der zur Zuchtuntersuchung vorgestellten Rassekatzen eine HCM auf, 6,9 % der Tiere waren verdächtig für eine HCM (RIESEN et al., 2007a).

Die HCM tritt am häufigsten bei der Hauskatze auf, aber auch Maine Coon- und American Shorthair-Katzen sind betroffen. Seltener ist sie bei Perser-, British

Shorthair-, Norwegischen Waldkatzen, Ragdoll-, Turkish Van-, Sphynx-, Sibirischen- und Scottish Fold-Katzen beschrieben (LEFBOM et al., 2001; RUSH et al., 2002; FERASIN et al., 2003; LARRY P. TILLY, 2008; MEURS et al., 2009). Eine Geschlechtsprädisposition besteht nicht, allerdings erkranken männliche Tiere früher und schwerer (GAVAGHAN et al., 1999; KITTLESON et al., 1999; RUSH et al., 2002; RIESEN et al., 2007a).

In der Humanmedizin stellt die HCM die häufigste genetisch bedingte kardiale Krankheit dar mit einer Prävalenz des Phänotyps von 1:500. Sie ist der häufigste Grund für den plötzlichen Herztod bei jungen Athleten (MARON et al., 1995; MARON, 2002; MARON et al., 2006).

3. Ätiologie, Pathogenese und Krankheitsverlauf

Bei der felines wie auch der humanen HCM konnten Mutationen mit einem autosomal dominanten Vererbungsmuster nachgewiesen werden (MEURS et al., 2005; MARON et al., 2006). Bedingt durch eine progressive diastolische Dysfunktion kann sich im Verlauf der Krankheit ein kongestives Herzversagen entwickeln. Ein plötzlicher Herztod und eine arterielle Thromboembolie (ATE) stellen weitere mögliche Folgen der HCM dar (KITTLESON & KIENLE, 1998; SCHOBER, 2002b).

3.1. Genetik

Die humane HCM ist eine zumeist autosomal dominant vererbte Krankheit, welche vor allem Gene betrifft, die kardiale Sarkomerproteine kodieren (MARON et al., 2006). Die HCM wurde in die Evidenzklasse A eingeteilt, das heißt, dass spezifische Gentests und klinische Tests eine hohe Korrelation zur HCM aufweisen (HERSHBERGER et al., 2009). In der Humanmedizin sind bereits über 400 verschiedene individuelle Mutationen identifiziert (MARON et al., 2006). Diese kodieren für Sarkomerproteine, Kalzium-(Ca)-Transportproteine und mitochondriale Proteine („Myofilament-HCM“, „Ca-handling HCM“, „Z-Disc HCM“). Die am häufigsten mit der HCM assoziierten Gene sind das Myosin binding protein C 3 (MYBPC) und das Myosin heavy chain 7 mit einer Prävalenz von jeweils 15 – 25 % (BOS et al., 2009). Es ist jedoch möglich, dass eine phänotypische HCM entgegen des Vorliegens eines genetischen Defekts zeitlebens nicht auftritt. Diese charakteristische Ausprägung des Phänotyps der HCM liegt neben den zahlreichen möglichen genetischen Mutationen auch in der

Beteiligung von modifizierenden Genen und Umweltfaktoren (MARON et al., 2006). In der Humanmedizin wird – nicht unumstritten – versucht, Mutationen je nach zu erwartender Prognose in benigne und maligne einzuteilen (WATKINS et al., 1992; SEIDMAN & SEIDMAN, 2001; VAN DRIEST et al., 2002; BOS et al., 2009). Es besteht der Verdacht, dass multiple Mutationen zu einem schwereren klinischen Bild, gleich einem „Gendosisereffekt“, führen (OLIVOTTO et al., 2008). Vermutlich haben modifizierende Gene, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und die Geschlechtshormonpolymorphismen betreffen, einen Einfluss auf den Phänotyp der HCM. So wurden unter anderem Unterschiede im Androgenrezeptor mit einem unterschiedlichen Grad der Hypertrophie in Verbindung gebracht. Dies könnte die Unterschiede des Auftretens und Verlaufs der HCM bei Männern und Frauen erklären, die auch bei Katzen zu beobachten sind (ORTLEPP et al., 2002; LIND et al., 2008).

Neben verschiedenen anderen Tierarten, unter anderem Hunden und Schweinen, bei denen eine natürlich vorkommende HCM beschrieben wurde, ist die feline HCM die einzige, bei der, wie bei der humanen HCM, eine spontane wie auch eine vererbte HCM identifiziert wurde (LIU et al., 1993). Dies ermöglicht, dass feline myokardiale Zellen als Modell für die humane HCM in der Forschung eingesetzt werden. So führten MARIAN und Mitarbeiter (1995) eine Expressionsstudie mit komplementärer Desoxyribonukleinsäure (DNA) des humanen mutierten β -myosin heavy chain (β MyHC)-Gens in feline kardialen Myozyten durch (MARIAN et al., 1995). Feline kardiale Myozyten haben ebenso wie humane Myozyten die β MyHC als Hauptform des Myosins vorliegen, wohingegen bei Mäusen und Ratten das alpha-myosin heavy chain dominiert (PERRYMAN et al., 1992; MARIAN et al., 1995). Mittels eines Adenovirus als Vektor für die mutierte humane DNA wurde die β MyHC-DNA, welche mit 35 Mutationen das häufigste für die HCM verantwortliche Gen ist, in feline kardiale Myozyten integriert. Die Expression dieses Gens resultierte in einer gestörten myokardialen Faseranordnung sowie einer Störung der Sarkomeranordnung, wie sie bei der HCM typisch ist (MARIAN et al., 1995). Bei Schweinen wird eine hereditäre Ursache der HCM als wahrscheinlich angesehen (HUANG et al., 1996).

Das beim Menschen häufig mutierte β MyHC sowie das MYBPC werden auch als mögliche Ursachen der feline HCM betrachtet (MARON et al., 2006). 1993 wurde erstmalig ein Abstract veröffentlicht, in dem eine Maine Coon-Katzen-

Familie auf das Auftreten einer HCM untersucht wurde. KITTLESON und Mitarbeiter (1993) vermuteten bereits hier eine hereditäre Ursache, konnten aber noch keine Aussage zur Art der Vererbung treffen (KITTLESON et al., 1993). 1994 wurde bei einer Perserkatzenkolonie ein vermehrtes Auftreten der HCM beobachtet (MARTIN et al., 1994). 1997 konnten MEURS und Mitarbeiter (1997) in einer Familie von American Shorthair-Katzen aufgrund einer Stammbaumanalyse einen autosomal dominanten Vererbungsgang bei der HCM als sehr wahrscheinlich aufzeigen (MEURS et al., 1997). KITTLESON und Mitarbeiter (1999) wiesen durch gezielte Kreuzungsversuche mit an HCM erkrankten und gesunden Maine Coon-Katzen einen autosomal dominanten Erbgang mit 100%iger Penetranz nach (KITTLESON et al., 1999). Bei verschiedenen Hauskatzenfamilien wurde ebenfalls eine genetische Ursache vermutet (KRAUS et al., 1999; BATY et al., 2001; NAKAGAWA et al., 2002). 2005 gelang MEURS und Mitarbeitern (2005) der Nachweis, dass zwei Proteine, das MYBPC sowie das Myomesin, bei Katzen mit HCM signifikant reduziert auftreten. Die Messenger-Ribonukleinsäure für das MYBPC war jedoch bei erkrankten Katzen erhöht (MEURS et al., 2005). Das MYBPC ist ein am dicken Filament des Sarkomers der Herzmuskelzelle assoziiertes Protein, welches eine wichtige Rolle bei der Kontraktion spielt. Es bindet zu Meromyosin, dem Myosin Subfragment S2, Titin und Aktin. Unter anderem wird vermutet, dass das MYBPC eine Rolle bei der Aktivierung eines Sarkomers spielt, dass es die Ca-Sensitivität eines Myofilaments mit reguliert sowie die Myosin-Querbrückenbildung in Häufigkeit, Stärke und Schnelligkeit beeinflusst (LECARPENTIER et al., 2008). MEURS und Mitarbeiter konnten nachweisen, dass in Codon 31, Exon 3 vom MYBPC3-Gen das Nukleotid G zu C bei den an HCM erkrankten Katzen vertauscht sein kann. Dieser Tausch bewirkt den Einbau der Aminosäure Prolin anstelle von Alanin. Die Katzen waren entweder homozygot oder heterozygot für diese Mutation betroffen. Homozygote Katzen erkrankten früher und zeigten einen schwereren Krankheitsverlauf. Bei den betroffenen Katzen war die Sarkomerproteinorganisation gegenüber gesunden Katzen verändert. Diese führt wahrscheinlich zu einer veränderten Interaktion der verschiedenen Proteine. Das Exon 3 ist auch bei einer Form der humanen HCM verändert, jedoch nicht genau an der in dieser Studie beobachteten Co/C1 Linkerregion. Es wird vermutet, dass die Reduktion des MYBPC dadurch zustande kommt, dass die Mutation die Integration des MYBPC ins Sarkomer

vermindert. Dies bewirkt einen vermehrten Abbau des veränderten Proteins (MEURS et al., 2005).

MEURS und Mitarbeiter (2007) konnten bei an HCM erkrankten Ragdoll-Katzen eine Mutation im MYBPC3 im Codon 820 nachweisen. Diese führt zu einem Einbau der Aminosäure Tryptophan anstelle von Arginin. Auch in dieser Studie erkrankten Katzen mit einer homozygoten Mutation früher und schwerer als heterozygote. Da die Mutation bei den Ragdoll-Katzen an einer anderen Lokalisation als bei den Maine Coon-Katzen auftrat, ist es wahrscheinlich, dass die beiden Mutationen sich unabhängig voneinander als eine allele Heterogenität entwickelt haben und kein gemeinsamer Vorfahre, der diese Mutation in sich trug, dafür verantwortlich ist (MEURS et al., 2007). NYBERG und Mitarbeiter (2007) konnten eine intra-allele Heterogenität im Exon 3 des MYBPC bei Maine Coon-Katzen nachweisen, das bekannte A31P und die neue Variante A74T (NYBERG et al., 2007). Die Prävalenz des mutierten MYBPC-Gens lag in einer Studie bei 34 % der Maine Coon-Population, wobei 90,7 % heterozygot und 9,3 % homozygot waren. Außer den Maine Coon-Katzen waren nur eine Ragdoll-Katze und eine sibirische Katze positiv für die Mutation. Bei diesen liegt die Vermutung nahe, dass sie eine Maine Coon-Katze in Ihrer Linie hatten, da alle anderen getesteten Rassen negativ für die Mutation am MYBPC waren (FRIES et al., 2008). Die MYBPC-A31P-Mutation kann trotz homozygoten Vorkommens eine nur milde und bei einem Großteil heterozygoter Katzen keine phänotypische Ausprägung einer HCM hervorrufen. Dies lässt den Schluss zu, dass diese Mutation nicht immer mit einer phänotypischen HCM assoziiert ist (CARLOS SAMPEDRANO et al., 2009).

MEURS und Mitarbeiter (2009) testeten verschiedene HCM-positive Katzenrassen auf Mutationen in acht Exonregionen der am häufigsten in der Humanmedizin als ursächlich für eine familiäre HCM angesehenen Gene. Bei den untersuchten Katzen wurden weder Mutationen in diesen Genen noch die bereits bei den Maine Coon-Katzen bekannte Mutation gefunden. Es wird vermutet, dass in anderen Teilen der acht Gene oder in einem anderen Gen eine kausale Mutation für die HCM oder eine andere Ätiologie für die HCM bei den getesteten Katzen vorliegt (MEURS et al., 2009). WESS und Mitarbeiter (2010) konnten 2010 nachweisen, dass 83 % der Maine Coon-Katzen mit dem mutierten Allel A31P echokardiographisch herzgesund waren. 79 % der Maine Coon-Katzen mit dem Allel 74T waren ebenfalls herzgesund. 75 % der an HCM erkrankten Tiere trugen

das nicht mutierte Allel A31P und 50 % das Allel A74T. Zwischen den herzkranken und herzgesunden Katzensgruppen konnten keine signifikanten Unterschiede der Allelfrequenzen beider Polymorphismen nachgewiesen werden. Die herzgesunden Katzen mit mutierten Allelen zeigten kein signifikant erhöhtes Krankheitsrisiko. Die Auswirkung der Punktmutationen auf das Protein wurde als strukturell und funktionell bedeutungslos eingestuft. Zwischen den untersuchten Polymorphismen und dem Auftreten einer HCM wurde keine Assoziation gefunden (SCHINNER, 2008; SCHINNER et al., 2008; WESS et al., 2010c).

3.2. Pathogenese

Bei der HCM ist eine diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels das primäre Problem (SCHOBER & HART, 2008). Im Verlauf der HCM kann es zu einer reduzierten linksventrikulären Füllung, einer verzögerten oder ungleichmäßigen Relaxation, einem verminderten elastischen Recoil, einem verspäteten diastolischen Zurückdrehen, einer verminderten linksventrikulären Dehnbarkeit, einer erhöhten passiven Kammersteifigkeit und einem abnormalen linksatrialen Druck kommen. Diese Veränderungen sind assoziiert mit einem erhöhten Füllwiderstand, einem kompressiven Effekt auf die koronare Mikrozirkulation und einem reduzierten Auswurfvolumen (SCHOBER, 2002a). Die diastolische Dysfunktion nimmt im Krankheitsverlauf zu und kann zu einem kongestiven Herzversagen führen. Zu dieser Dysfunktion können unter anderem eine interstitielle oder Ersatzfibrose, eine myokardiale Ischämie, welche auch durch die intramuralen Gefäßsklerosen gefördert wird, ein abnormales Matrixgewebe, eine veränderte Ca-Kinetik, eine Hypertrophie, eine gestörte Myozytenanordnung und veränderte Vor- und Nachlastbedingungen führen (KITTLESON & KIENLE, 1998; FOX, 2003b). Die Diastole wird unterteilt in die isovolumische Relaxationszeit (IVRT), die frühdiastolische Füllphase, die Diastase und die spät-diastolische Füllphase (GROBAN, 2003). Die Füllungsrate in der frühen Füllphase ist abhängig vom Druckgradienten zwischen dem linken Atrium und dem Ventrikel. Dieser Druckgradient ist abhängig vom linksatrialen Druck und dem Ausmaß des aktiven Druckabfalls des linksventrikulären Drucks (PETRIE, 2005). Während der Diastase ist der Druck zwischen linkem Ventrikel und linkem Vorhof beinahe gleich. Die Stärke des Pulmonalvenenflusses ist in dieser Phase für die weitere linksventrikuläre Füllung verantwortlich. Die spät-diastolische Füllung kommt durch die Vorhofkontraktion zustande (GROBAN, 2003).

Die Diastole wird durch zwei verschiedene Komponenten beschrieben, die Relaxation und die Compliance (SCHOBER et al., 2003). Die Eigenschaften der aktiven, energieabhängigen Relaxation werden durch eine Reihe von biochemischen, biomechanischen und biophysikalischen Merkmalen, wie z. B. der Elastizität, geprägt. Die viskoelastischen Eigenschaften basieren auf denen der Extrazellulärmatrix, die biochemischen Eigenschaften auf dem Gehalt an zyklischem Adenosintriphosphat. In die diastolische Funktion fließen neben der Relaxation und der Compliance auch die Eigenschaften der Pulmonalvenen, des linken Atriums und der Mitralklappe mit ein. Die myokardiale Relaxation ist ein aktiver Prozess, der die IVRT und einen Teil der frühen Füllphase beeinflusst (GROBAN, 2003). Bei einer Dysfunktion kann die Relaxationsphase über die komplette Phase der Diastole reichen (SCHOBER et al., 2003). Vor- und Nachlast wie auch der elastische Recoil, welcher einen Sog und so eine Füllung des Ventrikels nach der Systole erzeugt, beeinflussen die myokardiale Relaxation. Eine intrazelluläre Ca-Überladung, z. B. bei einer Ischämie, kann die myokardiale Relaxation verzögern oder verlängern. Eine verzögerte Relaxation und eine resultierende Beeinträchtigung der frühen Füllphase können zu einem erhöhten Druckanstieg im linken Atrium führen. Dieser erhöhte Druckanstieg normalisiert annähernd wiederum die frühe Füllphase und führt zu einem pseudonormalen Muster des Mitralklappeneinflussprofils (siehe auch Kapitel III 5.5.2.1). Die ventrikuläre Compliance ist ein passiver Prozess, welcher alle drei Füllphasen der Diastole beeinflusst, jedoch spätdiastolisch dominiert (GROBAN, 2003; PETRIE, 2005). Einflussfaktoren dieser Phase können eine myokardiale Steifheit aufgrund einer diffusen Fibrose, Hypertrophie und infiltrativen Krankheit sein. Extrinsische Faktoren, die die ventrikuläre Compliance beeinflussen, sind z. B. erhöhte intrapleurale Drücke, ein erhöhter rechtsventrikulärer Druck, eine Perikarditis oder ein Pleuralerguss (GROBAN, 2003). Durch die veränderte Relaxation und Compliance kommt es entweder zu einer verminderten enddiastolischen Füllung oder einem adäquaten enddiastolischen Volumen mit einem erhöhten linksventrikulären Druck (SCHOBER, 2002b). Eine diastolische Kammerwanddehnung wird bestimmt durch den diastolischen intraventrikulären Druck, den Kammerradius und die Wanddicke nach dem Laplace'schen Gesetz (HSU et al., 2009).

Bei einer gestörten myokardialen Compliance trägt die atriale Systole in der Spätphase der Diastole maßgeblich zur Füllung des Ventrikels bei (GROBAN,

2003). Bei Herzgesunden trägt die atriale Kontraktion hingegen nur zu ca. 15 – 25 % zur Füllung des linken Ventrikels bei (SCHOBER, 2002b). Die Herzfrequenz hat einen Einfluss auf alle Füllphasen und die myokardiale Relaxation. Je höher die Herzfrequenz ist, desto größer ist der Anteil der atrialen Systole an der Füllphase und die Diastase verschwindet (GROBAN, 2003). In der Human- und Tiermedizin konnte gezeigt werden, dass HCM-Patienten eine verlängerte Zeitkonstante vom Druckabfall bei der isovolumischen Relaxation (τ) und eine verminderte positive Peakrate der Druckentwicklung (Dp/dt) während der isovolumischen Kontraktionszeit (IVCT) aufweisen. Diese Veränderungen zeigen eine eingeschränkte globale diastolische und systolische Funktion an, die aus einer verminderten Bewegung während der zwei isovolumischen Phasen resultiert (GOLDEN & BRIGHT, 1990; YAMADA et al., 1999b; OKI et al., 2000; KOFFAS et al., 2008).

Auch eine systolische Dysfunktion kann bei der HCM auftreten. Studien aus der Humanmedizin deuten darauf hin, dass zu Beginn der Krankheit durch eine myokardiale Dysfunktion erst der Stimulus für eine Hypertrophie entsteht (MARIAN, 2000; NAGUEH et al., 2001). So besteht die Hypothese, dass trotz meist erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) die primäre Abnormalität der humanen HCM in einer verminderten Kontraktilität der kardialen Myozyten durch eine beeinträchtigte Myozytenfunktion besteht. Letztgenannte kann schon vor der Entwicklung einer gestörten myokardialen Faseranordnung eine gestörte myokardiale Funktion bewirken. Durch die verminderte Myozytenfunktion ist der zelluläre Stress erhöht. Dies führt zu einer Hochregulierung der Expression der stress-responsiven trophischen und mitotischen Faktoren wie Insulin-like growth factor 1, Transforming growth factor β 1 und Angiotensin II (ATII) sowie intrazellulären Signalkinasen und Ca-sensitiven Signalmolekülen. Die transkriptionale Maschinerie in Myozyten wird so stimuliert. Dadurch kann es zur Myozytenhypertrophie, der gestörten myokardialen Faseranordnung, der vermehrten Kollagensynthese, der Media-Verdickung der intramuralen Koronargefäße und zu anderen pathologischen Manifestationen einer HCM kommen. Eine unterschiedliche Expression dieser Faktoren könnte die Variabilität der klinischen und pathologischen Phänotypen der HCM erklären. Die diastolische Dysfunktion hingegen entsteht vermutlich primär durch die Hypertrophie und die Fibrose, sekundär also zu der verminderten systolischen Funktion (MARIAN, 2000; MARIAN et al., 2001; MACDONALD

et al., 2007). Eine weitere Erklärungsmöglichkeit dieser die Myozyten betreffenden Dysregulation ist die Beteiligung von Mutationen an Proteinen, die für die Ca-Homöostase und Ca-Freisetzung verantwortlich sind. Durch Fehler in diesem Prozess kann es zu einer kompensatorischen Hypertrophie kommen (LANDSTROM et al., 2007; BOS et al., 2009). Hierbei spielt also, im Gegensatz zu den die Sarkomere betreffenden Mutationen, der gestörte Ca-Signal-Apparat eine zentrale Rolle. Die die Sarkomere betreffenden Mutationen bewirken eine inadäquate oder dysregulierte Kraftregulation und führen somit zu einer Aktivierung stressinduzierter trophischer und hormonaler Faktoren. Bei Mutationen, die für die Ca-Homöostase und -Freisetzung verantwortlich sind, wird hingegen vermutet, dass eine gestörte Ca-Signalkette zu einer gestörten kardialen Faseranordnung, zu einem Verlust der kontraktilen Stärke und zu einer kompensatorischen zellulären Hypertrophie führt (LANDSTROM et al., 2007). Eine verminderte sarkoplasmatische Ca-Kanal-Regulation und eine verminderte Ca-Aufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum können bei der HCM zu einer erhöhten relativen enddiastolischen intrazellulären Ca-Konzentration führen. Dies kann zu einer inkompletten Relaxation und so zu einer erhöhten enddiastolischen Spannung sowie zu einem Abfall der Entwicklung einer aktiven Anspannung während der Systole führen. Bei der HCM kann es unter anderem durch einen veränderten Ca-Einstrom zu einer verlängerten Repolarisation und Plateauphase kommen (GWATHMEY et al., 1991).

Bei der HCM tritt häufig eine dynamische Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts, also eine dynamische Subaortenstenose, bedingt durch ein systolic anterior motion (SAM) auf. Eine Verdickung der Papillarmuskeln führt zu einer Änderung der Kräfte am Mitralklappensegel, welche das Mitralklappensegel in den Ausflusstrakt ziehen können (BRIZARD et al., 2009). Hierdurch kann es zu einer Mitralklappeninsuffizienz kommen, deren Jet meist typischerweise zum posterioren Anteil des Atriums gerichtet ist (siehe Abbildung 1). Die Einengung des Ausflusstraktes kann neben einer Hypertrophie der Papillarmuskeln unter anderem durch eine funktionale oder intrinsische Abnormalität des anterioren Mitralklappensegels, wie z. B. eines zu langen Segels, eines hypertrophierten basalen Septumanteils, false tendons oder einer chordal anterior motion bedingt sein. Chordal anterior motion sind in den Ausflusstrakt ragende chordae tendinae. Schober und Mitarbeiter (2010) vermuten, dass die linksventrikuläre Hypertrophie bei dem Auftreten von SAM neben der genetischen Ursache auch eine Folge der

linksventrikulären Druckbelastung ist und die Obstruktion sich selbst verschlimmert (SCHOBER & TODD, 2010).

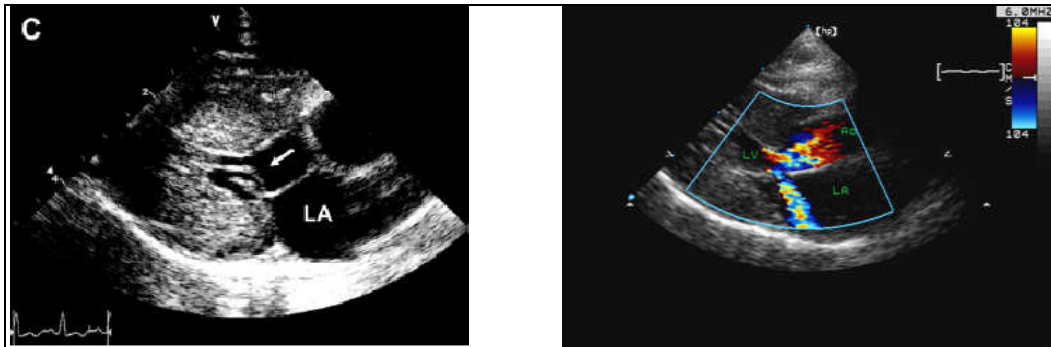


Abbildung 1: Systolic anterior motion (SAM) bei Katzen mit HCM

links: Am Ende der Systole kommt es zu SAM, der Pfeil deutet auf die Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt (SCHOBER & TODD, 2010),

rechts: Zugeschalteter Farbdoppler (Ao: Aorta, LA: linkes Atrium, LV: linker Ventrikel).

Der Grad der dynamischen Subaortenstenose variiert mit der Herzfrequenz. Je aufgeregter die Katze ist, desto stärker ist SAM ausgeprägt. Liegt bei der HCM eine Papillarmuskelverdickung vor, so tritt SAM häufiger auf (KITTLESON et al., 1999). SAM kann sowohl bei einer diffusen wie auch segmentalen Form der HCM auftreten (FOX et al., 1995). Eine linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion (LVOT) kann zu einem erhöhten systolischen ventrikulären Druck und zu einem verminderten Koronarperfusionsdruck führen, da der diastolische Aortendruck abnimmt und der linksventrikuläre diastolische Druck ansteigt (SHERRID, 1998; LAMONT et al., 2002). Laut einer Studie zeigten 56 % der Katzen mit HCM eine LVOT (RUSH et al., 2002).

Eine schwere Komplikation bei der HCM stellt die Bildung einer ATE dar. Je nach Studie kommt es bei 12 – 28 % der Katzen mit HCM zu einer ATE (RUSH et al., 2002; SMITH & TOBIAS, 2004). Thromben entstehen aufgrund einer Stagnation des Blutflusses, eines Endothelschadens, der Aktivierung von Thrombozyten und Koagulationsfaktoren bei einem vergrößerten Atrium sowie aufgrund einer verminderten kontraktilen Funktion. Das Herzohr mit seinem blind endenden Beutel mit prominenten muskulären Trabekeln sowie der engen Spitze prädisponiert dazu. Bei Katzen mit einer KMP kann die Flussgeschwindigkeit im vergrößerten linken Herzohr vermindert sein. Dies führt bei der echokardiographischen Untersuchung zu einem spontanen echokardiographischen Kontrast, auch smoke genannt. Smoke ist auf eine erhöhte Rückstreuung der roten Blutzellaggregate zurückzuführen. Eine Flussgeschwindigkeit im linken Herzohr von $<0,2$ m/s zeigt eine hohe Sensitivität für das Vorhandensein von smoke. Damit assoziiert sind meist ein vergrößertes Atrium, eine diastolische

Dysfunktion, eine verminderte linksatriale Funktion sowie kongestives Herzversagen. Aus diesem Grund ist das Vorliegen von smoke wahrscheinlich ein Marker für den prothrombotischen Status einer Katze (SCHOBER & MAERZ, 2006).

3.3. Krankheitsverlauf

Katzen mit HCM können über einen langen Zeitraum klinisch unauffällig sein. Die HCM wird häufig erst entdeckt, wenn bereits klinische Symptome aufgetreten sind und die HCM sich in einem hochgradigen Stadium befindet. Im subklinischen Stadium wird eine HCM während einer echokardiographischen Untersuchung aufgrund eines Herzgeräusches, einer Narkoseabklärung oder einer Zuchtuntersuchung oft als Zufallsdiagnose gestellt (KITTLESON & KIENLE, 1998). Wie bei der humanen HCM kann die feline HCM bereits bei jungen Katzen phänotypisch sichtbar werden und zeigt eine Progression mit zunehmendem Alter (MARON et al., 1986b; KITTLESON et al., 1999). Die HCM kann bei männlichen Tieren, bei denen sie meist einen schwereren Verlauf nimmt als bei weiblichen Katzen, bereits ab einem Alter von zweieinhalb bis vier Monaten auftreten (KITTLESON et al., 1999; RUSH et al., 2002; MEURS et al., 2007). So trat eine bereits hochgradige HCM im Alter von sieben Monaten bei Katzenwelpen auf, bei denen beide Eltern an einer HCM erkrankt waren (KITTLESON et al., 1999). Die Krankheit kann aber auch erstmalig in einem Alter von sieben Jahren phänotypisch sichtbar werden (KITTLESON et al., 1999; MEURS et al., 2005).

Im Verlauf der Krankheit kommt es zu einer Verdickung der Papillarmuskeln und der Kammerwände (KITTLESON et al., 1999; ADIN & DILEY-POSTON, 2007; BRIZARD et al., 2009) sowie zu einer zunehmenden diastolischen Dysfunktion. In einem frühen Stadium der HCM kann allein eine Papillarmuskelverdickung auftreten. BRIZARD und Mitarbeiter (2009) wiesen vor allem bei jungen Tieren lediglich eine Verdickung der Papillarmuskeln nach (BRIZARD et al., 2009). Diese Verdickung kann zu einer endsystolischen Kammerobliteration führen (KITTLESON et al., 1999). Die Hypertrophie nimmt mit Progression der Krankheit zu (KITTLESON et al., 1999; ADIN & DILEY-POSTON, 2007; BRIZARD et al., 2009) bis die linksventrikuläre Wanddicke ein Maximum erreicht, welches im weiteren Verlauf der HCM unverändert bestehen bleiben kann. KITTLESON und Mitarbeiter (1999) stellten bei einer Katze, die am

plötzlichen Herztod verstarb, eine hochgradig gestörte myokardiale Faseranordnung als den vorherrschenden pathologischen Befund fest. Dies zeigt, dass im Krankheitsverlauf nicht allein der Grad der Hypertrophie ausschlaggebend ist (KITTLESON et al., 1999).

Der linksatriale Durchmesser kann bei erkrankten Katzen normal oder vergrößert sein. Bei hochgradig erkrankten Katzen kommt es jedoch meist zu einer Größenzunahme des linken Atriums (FOX et al., 1995; KITTLESON et al., 1999). Bei der HCM können die Herzwände asymmetrisch oder symmetrisch verdickt sein, wobei die symmetrische Hypertrophie häufiger auftritt (VAN VLEET et al., 1980; LIU et al., 1981; FOX et al., 1995; BRIZARD et al., 2009; CARLOS SAMPEDRANO et al., 2009). Je stärker eine symmetrische Wandverdickung auftritt, desto schlechter ist die Prognose (FOX et al., 1995; BRIZARD et al., 2009). Bei der asymmetrischen Wandverdickung ist die freie Wand häufiger betroffen als das Septum (KITTLESON et al., 1999). BRIZARD und Mitarbeiter (2009) zeigten allerdings, dass bei einer asymmetrischen Verdickung das Septum mit 22 % häufiger betroffen ist als die freie Wand mit nur 7 % (BRIZARD et al., 2009). Eine starke diffuse Wandverdickung und ein stark vergrößertes Atrium gehen mit einer schlechteren Prognose einher (FOX et al., 1995). Bei Katzen mit einer vor allem die linke Wand betreffenden asymmetrischen Hypertrophie kommt eine ATE häufiger vor als bei einer symmetrisch oder asymmetrisch das Septum betreffenden HCM (PETERSON et al., 1993). Symptome bei hochgradig erkrankten Katzen bestehen in Dyspnoe und den Folgen eines low output failure. Neben einem kongestiven Herzversagen ist, wie auch beim Menschen beschrieben, der plötzliche Herztod eine häufige Todesursache bei der feline HCM (LIU et al., 1981; FOX et al., 1995; KITTLESON et al., 1999; ELLIOTT et al., 2000; SCHOBER, 2002a; MARON, 2003). Bei einigen Katzen entsteht im Verlauf der Krankheit eine ATE oder ein Perikarderguss. Der Perikarderguss ist zumeist mild und sekundär zu einer passiven Kongestion (TILLEY et al., 1977; LIU et al., 1981; FOX et al., 1995; BATY et al., 2001; CESTA et al., 2005; HALL et al., 2007).

Im Endstadium der Krankheit kann es zu einer Endstage-HCM kommen. Diese auch in der Humanmedizin beschriebene Veränderung ist gekennzeichnet durch eine relative Verdünnung einer vorher verdickten Ventrikelwand, einer relativen Dilatation eines vorher verkleinerten Ventrikellumens und einer verminderten Kontraktilität. So konnten BATY und Mitarbeiter (2001) eine Reduktion der

Verkürzungsfraktion (FS) um circa 50 % feststellen (BATY et al., 2001). Serielle echokardiographische Untersuchungen, die den Verlauf von einem verdickten Herzmuskel und einem verengten Lumen zu der oben beschriebenen Form dokumentieren, eignen sich zur Diagnosestellung einer Endstage-HCM. Wird eine Endstage-HCM bei der Erstuntersuchung diagnostiziert, kann sie echokardiographisch und pathologisch vor allem mit einer DCM verwechselt werden. Die Entwicklung eines Herzversagens bei Vorliegen einer Endstage-HCM erfolgt meist sehr schnell (CESTA et al., 2005).

Die medianen Überlebenszeiten betragen in einer Studie über Katzen mit HCM für subklinisch erkrankte Tiere 1129 Tage, bei Vorliegen von Synkopen 654 Tage, bei kongestivem Herzversagen 563 Tage und bei Bestehen eines ATE 184 Tage. Die Größe des linken Atriums und das Alter ergaben signifikante Vorhersagegrößen für die Überlebenszeit. Es wurde keine Korrelation zwischen dem Grad der Hypertrophie und der Überlebenszeit nachgewiesen. Katzen mit einer erniedrigten FS hatten eine kürzere Lebenserwartung als Katzen mit normaler oder gesteigerter FS (PETERSON et al., 1993; RUSH et al., 2002).

4. Pathologische und histologische Veränderungen

Bei der HCM gibt es typische pathologische und histologische Veränderungen. Die Ausprägung und der Schweregrad dieser Veränderungen sind individuell verschieden. Zu den histologischen Veränderungen zählen die Hypertrophie, eine gestörte myokardiale Faseranordnung, abnorme intramurale Koronararterien und eine interstitielle oder Ersatzfibrose (FOX et al., 1995).

4.1. Makroskopisch

Das Herzgewicht kann bei an HCM erkrankten Katzen über dem physiologischen Gewicht von <20 Gramm liegen (KITTLESON et al., 1999; TAUGNER, 2001; UECHI et al., 2008). Das Gewicht des Herzens auf das Körpergewicht (KGW) der Katze zu beziehen, welches physiologisch bei 3,0 – 5,0 Gramm pro Kilogramm KGW liegt, gibt eine aussagekräftigere Größe als die absolute Herzgewichtsangabe. So kann zwar die absolute Herzwanddicke im Normbereich, das auf das KGW bezogene Herzgewicht jedoch zu hoch liegen. Bei Katzen mit einer HCM befindet sich das Herzgewicht häufig über dem physiologischen Bereich. Dies ist jedoch nicht pathognomisch für eine HCM (LIU et al., 1981; KITTLESON et al., 1999; CESTA et al., 2005). Bei der HCM kann sowohl die

rechte als auch die linke Herzkammer hypertrophieren. Das Septum ist häufiger verdickt als die linke Wand (TILLEY et al., 1977). Aufgrund des Kontakts zwischen Septum und linksventrikulärer freier Wand kann bei der endsystolischen Kammerobliteration midseptal eine Endokardverdickung vorliegen (siehe Abbildung 2). Diese Endokardverdickung kann auch am basalen Septum durch den Kontakt mit der anterioren Mitralklappe auftreten. Die anteriore Mitralklappe weist in einigen Fällen eine fibröse Verdickung auf (TILLEY et al., 1977; FOX et al., 1995). Eine Vergrößerung und Hypertrophie beider Atrien ist bei der HCM möglich (TILLEY et al., 1977; FOX et al., 1988).

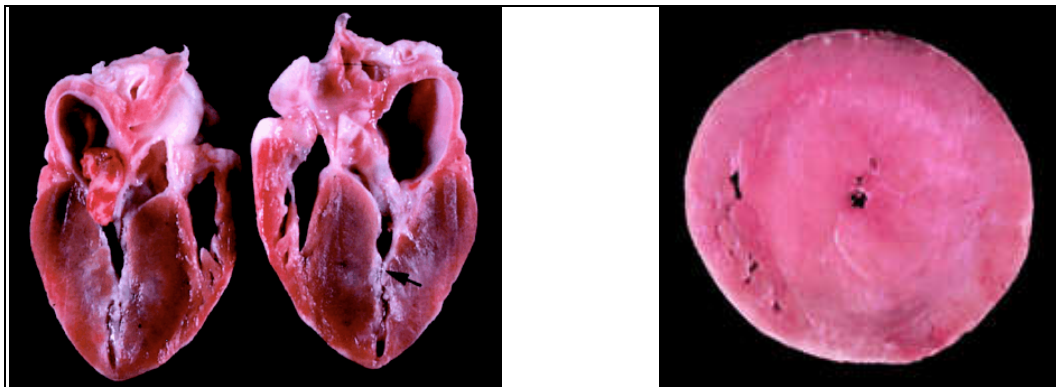


Abbildung 2: Herzen einer Maine Coon-Katze mit einer hochgradigen HCM und linksventrikulärer Kammerobliteration sowie hochgradig verdickten Papillarmuskeln
links: Im Längsschnitt des Herzens ist ein Thrombus in den moderat vergrößerten Atrien zu sehen. Der Pfeil zeigt auf endokardiale Plaques (KITTLESON et al., 1999),
rechts: Querschnitt des Herzens (KITTLESON et al., 1999).

Pathologisch können die Katzen auch unspezifische Befunde wie einen Pleuralerguss, Leberkongestion, Dehydratation und eine ATE zeigen. Thromben treten am häufigsten an der Bifurkation der Aorta auf, aber auch die Vordergliedmaßen können betroffen sein (TILLEY et al., 1977; TAUGNER, 2001). Bei der Endstage-HCM besteht eine relative Verdünnung der Herzwände sowie eine relative Dilatation des Kammerlumens, das heißt, die Wanddicke kann noch über dem physiologischen Bereich verdickt sein. Das Atrium ist bei dieser Form der HCM stark vergrößert (CESTA et al., 2005).

4.2. Histologisch

Ein typisches Merkmal der HCM ist eine gestörte myokardiale Faseranordnung in Septum und/oder freier Wand (TILLEY et al., 1977; LIU et al., 1981; FOX et al., 1988; KITTLESON et al., 1999; TAUGNER, 2001). Das Ausmaß dieser Störung zeigt jedoch keine Korrelation zur Herzwanddicke. Die kardiale Muskelzellorganisation kann in die vier Typen IA, IB, IIA und IIB eingeteilt

werden. Der Typ IA kommt am häufigsten bei der HCM vor. LIU und Mitarbeiter (1981) konnten im Septum bei einem Viertel der an HCM erkrankten Katzen eine Dysorganisation der Zellen feststellen, in der linken Wand nur in 13 % der Fälle. Die Mehrheit der Katzen mit einer Dysorganisation zeigte eine asymmetrische Herzmuskelwandverdickung mit einem Septum/freien Wanddicke-Verhältnis von $\geq 1,1$. Eine Muskelzelldysorganisation kann selten auch bei anderen KMP auftreten. Dennoch wurde eine Spezifität von 97 % für eine HCM ermittelt (LIU et al., 1981). Auch ein nicht verdickter Abschnitt der Herzwand kann bei der HCM eine stark gestörte myokardiale Faseranordnung zeigen (MARON et al., 1992; KITTLESON et al., 1999). Bei der HCM tritt sowohl eine Störung der korrekten Anordnung eines Sarkomers auf wie auch eine Zerstörung der zuvor physiologischen Anordnung eines betroffenen Sarkomers (MARIAN et al., 1995). Die gestörte Sarkomeranordnung bewirkt eine verminderte Kontraktilität des Herzens. Dies führt sekundär zu einer Hypertrophie, um die verminderte Leistung zu kompensieren (PERRYMAN et al., 1992; MARIAN et al., 1995). Myozytenhypertrophie, intramurale Koronararteriosklerose, interstitielle Fibrose und dystrophische Mineralisation sind typische histologische Veränderungen bei der HCM (siehe Abbildung 3) (KITTLESON & KIENLE, 1998; KITTLESON et al., 1999).

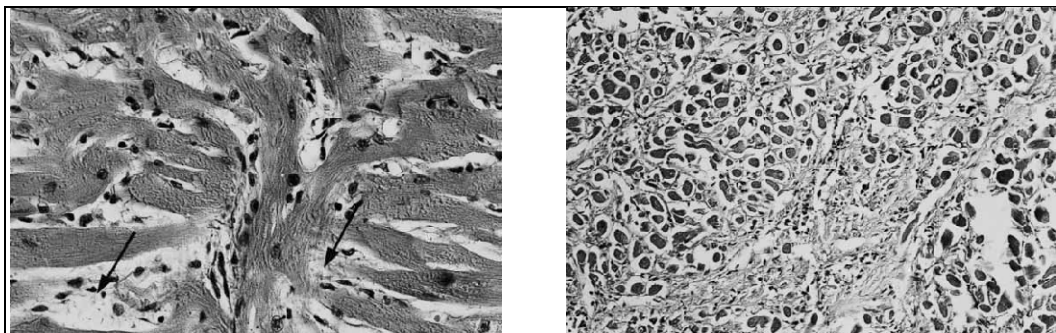


Abbildung 3:

links: Gestörte myokardiale Faseranordnung einer Katze, große Bündel des Myokards sind im Septum senkrecht zueinander angeordnet, die Pfeile zeigen auf frühe Fibrosen (TAUGNER, 2001),

rechts: Atrophisierte Muskelzellfasern sind separiert durch Kollagenbündel im Septum bei Katzen mit HCM (TAUGNER, 2001).

Bei Katzen mit HCM treten endokardiale Fibrosen gehäuft in den Papillarmuskeln und im linksventrikulären Ausflusstrakt auf (TILLEY et al., 1977). Eine moderate bis hochgradige Fibrose zeigt sich in 20 – 40 % der HCM-Fälle (KITTLESON & KIENLE, 1998). Auch in den Atrien kann eine Separation der myokardialen Fasern durch Bindegewebe auftreten (BOYDEN et al., 1984).

Bei der HCM kommt es vor allem zu einer die kleinen Gefäße betreffenden oder intramuralen koronaren Arterienerkrankung mit einer verdickten Gefäßwand. Diese kann durch eine Minderversorgung von Sauerstoff zu Regionen von mikroskopisch kleinen myokardialen Ischämien und zu Zellnekrosen führen (MARON et al., 1986a; FOX et al., 1988; LIU et al., 1993; FOX et al., 1995). Hinzu kommt, dass trotz Hypertrophie die myokardiale Kapillardichte nicht adäquat ansteigt, sondern die subendokardiale koronare Arterioldichte abnimmt. Dies reduziert die Koronargefäßkapazität (KRAMS et al., 1998; SCHWARTZKOPFF et al., 1998) und trägt neben der in der Humanmedizin beschriebenen abnormalen koronaren Flussdynamik und verminderten koronaren vasodilatatorischen Reserve zusätzlich zur Ischämie bei (CANNON et al., 1985; CROWLEY et al., 1997). Bei der felines HCM tritt eine Arteriosklerose der großen Koronargefäße selten auf (HERNDON et al., 2002).

Bei der Endstage-HCM kommt es zu einer myokardialen Vernarbung. Das myokardiale Gewebe wird durch Bindegewebe ersetzt. In der Humanmedizin wird als Hauptursache eine myokardiale Ischämie aufgrund von Koronargefäßspasmen und einer Koronargefäßhypertrophie angesehen. Die Zunahme der Muskelmasse führt zu einer inadäquaten Blutversorgung des Muskels. Die Ischämie kann zusätzlich durch eine Thromboembolie der Koronargefäße auftreten (SPIRITO et al., 1987; KAWASHIMA et al., 1993; MARON & SPIRITO, 1998). Auch bei dieser Form der HCM fallen histologisch hochgradig fibrotische, ödematisierte Areale, eine gestörte myokardiale Faseranordnung, milde Gefäßstenosen und nekrotische Myozyten, also myokardiale Infarkte, auf. Diese Infarkte können zudem in der rechtsventrikulären Wand vorkommen. Bei der Katze wird die Ersatzfibrose ebenfalls wahrscheinlich durch eine Ischämie verursacht. Eine gestörte myokardiale Faseranordnung und eine damit verbundene Fibrose gilt als Prädisposition zu einer Ischämie (IIDA et al., 1998; VARNAVA et al., 2001; CESTA et al., 2005).

5. Diagnose

Das diagnostische Mittel der Wahl bei der HCM ist die Echokardiographie. Die weiteren nicht invasiven und invasiven bildgebenden Verfahren wie die Computertomographie (CT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT) sind kostenintensiv und erfordern eine Narkose. Für die klinische Routinediagnostik sind diese Verfahren daher ungeeignet (KITTLESON & KIENLE, 1998).

5.1. Allgemeine und kardiovaskuläre Untersuchung

Bei einer subklinischen HCM ist die klinische Untersuchung häufig unauffällig. Bei der Untersuchung kann ein systolisches dynamisches Herzgeräusch, ein Galopprrhythmus, eine Arrhythmie, wie z. B. ein Vorhofflimmern oder eine Tachykardie, auffallen (BOYDEN et al., 1984; FOX et al., 1995; BRIZARD et al., 2009). Die Auftretenshäufigkeit eines Herzgeräusches wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. So konnten BRIZARD und Mitarbeiter (2009) bei allen an HCM erkrankten Katzen ein Herzgeräusch feststellen. Bei 30 % dieser Katzen war ein SAM ursächlich für das Geräusch (BRIZARD et al., 2009). In einer anderen Studie war die Auskultation bei 22 % der Katzen mit HCM unauffällig (RUSH et al., 2002). Dyspnoe, Tachypnoe, Maulatmung, Zyanose und rasselnde Lungengeräusche sind Symptome, die bei dekompensierten Katzen auftreten können (BATY et al., 2001). Zudem können bei Katzen mit HCM eine Lethargie, Gewichtsverlust, Dehydratation, Synkopen und Anorexie vorliegen (TILLEY et al., 2008). Falls eine ATE besteht, sind die typischen Symptome je nach Lokalisation des Thrombus gelähmte Hinterbeine, Untertemperatur, kein palpierbarer Femoralispuls, kalte Hintergliedmaßen und zyanotische Nagelbetten (BATY et al., 2001).

5.2. Blutdruckmessung

Bei der Blutdruckmessung sollte nach den Empfehlungen des American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) der systolische Wert unter 160 mmHG liegen, da ab diesem Wert ein zunehmendes Risiko für einen Endorganschaden besteht (SPARKES et al., 1999; BROWN et al., 2007). Eine systemische Hypertension als Ursache einer Hypertrophie des Herzens ist vor der Diagnosestellung einer HCM auszuschließen. Eine zusätzlich zur Hypertonie vorliegende HCM kann jedoch bei einer hochgradigen und asymmetrischen Hypertrophie nicht ausgeschlossen werden (KITTLESON & KIENLE, 1998).

5.3. Röntgen

Bei einer HCM kann es röntgenologisch zu einem Lungenödem, einem Pleural- oder Perikarderguss und einer Größenzunahme der Herzsilhouette, des linken Atriums und der Gefäße kommen (TILLEY et al., 1977; BOYDEN et al., 1984; BATY et al., 2001; RUSH et al., 2002; HAYWARD et al., 2004; SCHOBBER et al., 2007).

5.4. Elektrokardiographie

Bei der HCM kann eine Vielzahl von Arrhythmien beobachtet werden. Diese treten bei manchen Patienten bereits vor einer Hypertrophie des Kammermyokards auf (MARON et al., 2006). Beschrieben bei der HCM sind eine Linksherzachsenabweichung, eine Hypervoltage, ein Schenkelblock, ein atrioventrikulärer Block, supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, Vorhofflimmern und (supra-) ventrikuläre Tachykardien (TILLEY et al., 1977; BOYDEN et al., 1984).

5.5. Echokardiographie

Die Echokardiographie ist das Mittel der Wahl, eine HCM in vivo zu diagnostizieren und den Verlauf und Therapieerfolg zu kontrollieren. Beim Vorliegen einer Mutation dient sie der Evaluation des phänotypischen Status (KITTLESON & KIENLE, 1998; HÄGGSTRÖM, 2006).

5.5.1. 2D-Echokardiographie

Die Echokardiographie ist der Goldstandard, um die kardiale Funktion und Struktur zu beurteilen (FOX et al., 1995; KITTLESON & KIENLE, 1998).

Eine zu Beginn der Krankheit manchmal als einziger Hinweis vorliegende Papillarmuskelverdickung kann sowohl mittels verschiedener objektiver Methoden, wie zum Beispiel der Area Subtraction Methode, als auch subjektiv beurteilt werden. Bei herzgesunden Katzen ist die Papillarmuskelgröße signifikant kleiner als bei an HCM erkrankten Katzen (ADIN & DILEY-POSTON, 2007).

Eine HCM kann in sechs verschiedene phänotypische Kategorien eingeteilt werden: Typ A mit einer Hypertrophie der Papillarmuskeln, Typ B mit einer Hypertrophie der basalen und anterioren Anteile des Septums, Typ C mit einer Hypertrophie des gesamten Septums, bei Typ D betrifft die Hypertrophie das Septum und die linke Wand gleichermaßen, Typ E mit einer Hypertrophie ausschließlich der linken Wand und Typ F, bei dem weder eine Hypertrophie noch eine Vergrößerung der Papillarmuskeln vorliegen (BRIZARD et al., 2009). Bei der HCM werden zudem unterschiedliche Formen der Hypertrophie des Septums unterschieden: eine sigmoide, eine reversed curve, eine apikale und eine neutrale Form (siehe Abbildung 4). In der Humanmedizin wurde eine Korrelation zwischen bestimmten Septummorphologien und dem Vorkommen einer genetischen Mutation gefunden. Bei der reversed curve Form hatten 80 % der

Patienten auch eine HCM assoziierte Mutation im Myofilamentgen, jedoch nur 10 % der Patienten mit einer sigmoidalen Form (BINDER et al., 2006).

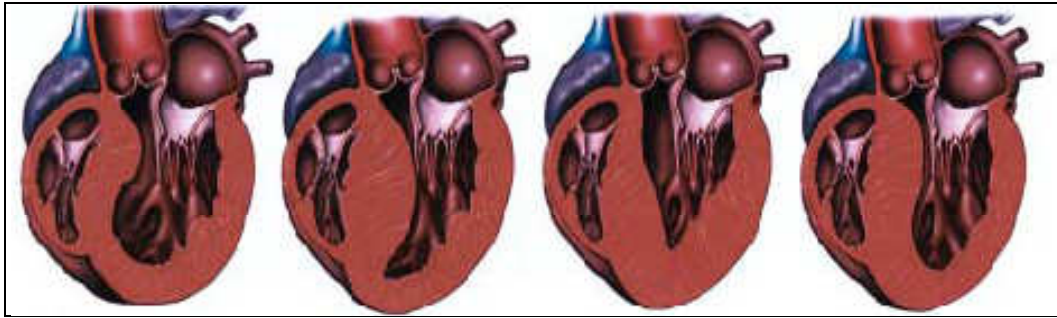


Abbildung 4: von links nach rechts: Sigmoider, reversed curve, apikaler und neutraler Subtyp der Septummorphologie bei der HCM in der Enddiastole (BINDER et al., 2006).

Die Herzwanddickenmessung kann mittels Motion Mode (M-Mode) oder aus dem 2D-Brightness Mode (B-Bild) erfolgen (FOX et al., 1995; DROURR et al., 2005; ADIN & DILEY-POSTON, 2007). Die Wand kann sowohl in der rechtsparasternalen Kurzachse als auch der Längsachse gemessen werden, um eine genaue Verteilung der Hypertrophie zu ermitteln (MARON et al., 1981; PETERSON et al., 1993; FOX et al., 1995; SCHOBER & TODD, 2010). HÄGGSTRÖM (2006) empfiehlt aufgrund der Heterogenität des Auftretens der Hypertrophien im Herzmuskel eine Untersuchung im B-Bild in verschiedenen Schnittebenen, um die am stärksten hypertrophierte Stelle zu bestimmen (HÄGGSTRÖM, 2006).

Eine Herzwanddicke ab 6 Millimeter (mm) in der maximalen Diastole gilt als hypertrophiert (FOX et al., 1995; GAVAGHAN et al., 1999). Eine Anpassung auf das KGW, wie sie bei Hunden zum Teil üblich ist, ist aufgrund des geringen Einflusses des KGW auf die echokardiographischen Messungen bei dem kleinen numerischen Wert der Wanddicke bei der Katze nicht notwendig (HÄGGSTRÖM, 2006). In einer Studie erfolgte die Schweregradeinteilung der Katzen aufgrund folgender Werte: mild (6 – 7 mm), moderat (7,1 – 8 mm) und hochgradig (>8 mm) erkrankt (MACDONALD et al., 2006a). Entsprechend den Ergebnissen der Herzwanddickenmessung werden unter anderem Zuchttempfehlungen ausgesprochen (HÄGGSTRÖM, 2006). Ab dem zweiten Lebensjahr werden bei Zuchtkatzen regelmäßige echokardiographische Untersuchungen empfohlen (HÄGGSTRÖM, 2006; KITTLESON et al., 2006). Aufgrund höherer linksventrikulärer Messergebnisse bei herzgesunden Maine Coon-Katzen im Vergleich zu anderen Katzenrassen wurden für Maine Coon-Katzen separate Referenzwerte erstellt. Diese betragen für das interventrikuläre

Septum in der Diastole (IVSd) bis 6,1 mm und für die linksventrikuläre freie Wand in der Diastole (LVPWd) bis 5,7 mm (CHETBOUL et al., 2005a; DROURR et al., 2005).

Die Einteilung in moderat und hochgradig an HCM erkrankte Katzen machten GAVAGHAN und Mitarbeiter (1999) nicht abhängig von der maximalen Wanddicke sondern von dem Vorliegen eines kongestiven Herzversagens (GAVAGHAN et al., 1999).

Eine Hypertrophie kann als symmetrisch eingestuft werden, wenn das Verhältnis von IVSd zu LVPWd zwischen 0,7 und 1,3 liegt. Außerhalb dieses Bereiches liegt eine asymmetrische Hypertrophie vor (CARLOS SAMPEDRANO et al., 2009). Die symmetrische Form der HCM kommt häufiger vor als die segmentale Form (FOX et al., 1995; SCHOBER & TODD, 2010).

Bei vergrößerten Atrien kann in einigen Fällen ein spontaner echokardiographischer Kontrast dargestellt werden (BATY et al., 2001; SCHOBER & MAERZ, 2006).

Die herkömmlichen systolischen echokardiographischen Parameter liegen im Gegensatz zu den systolischen Gewebedopplerparametern häufig noch in Normbereich. So ist die LVEF ein von Vor- und Nachlast abhängiger Wert. Bei der HCM kann sich die LVEF noch im Normbereich befinden, da die Nachlast aufgrund einer kleineren linksventrikulären Kammer vermindert ist (NAGUEH et al., 2001). Bei an HCM erkrankten Katzen kann der enddiastolische linksventrikuläre Durchmesser noch im Referenzwertbereich liegen. Die endsystolischen linksventrikulären Dimensionen sind häufig vermindert, sodass die FS entweder im Normbereich liegt oder mit über 60 % vergrößert ist. Eine Ausnahme stellt hier die Endstage-HCM dar (FOX et al., 1995; CESTA et al., 2005).

5.5.2. Blutflussdoppler

Der Blutflussdoppler nutzt das als Dopplereffekt benannte Phänomen der Schallreflexion an beweglichen Objekten, um die relative Blutflussrichtung und die Blutflussgeschwindigkeit zu ermitteln (POULSEN-NAUTRUP, 1998).

Der Blutflussdoppler kann bei der HCM unter anderem Hinweise auf das Auftreten von SAM, einer Mitralklappeninsuffizienz und die diastolische Funktion geben (TILLEY et al., 2008). Bei dem Vorliegen von SAM tritt neben erhöhten maximalen linksventrikulären Ausflusstraktgeschwindigkeiten von

größer 2,5 m/sec (SCHOBER & TODD, 2010) typischerweise eine Ausflusstraktgeschwindigkeit auf, die in der frühen Systole zunächst langsam und dann schnell bis zu einem Peak in der Endsystole ansteigt. Hierdurch entsteht ein asymmetrisches konkaves Dopplerprofil. Zudem kann bei der HCM ein partielles midsystolisches Schließen der Aortenklappe auftreten. Die Mitralregurgitation bei SAM ist meist exzentrisch und zu dem posterioren Anteil der linksventrikulären Wand gerichtet (FOX et al., 1995). Bei anästhesierten Katzen kann sich aufgrund des Anästhetikums die eigentliche SAM Geschwindigkeit erhöhen oder verringern (LAMONT et al., 2002).

5.5.2.1. Mitralklappeneinflussprofil

Das Mitralklappeneinflussprofil besteht aus einer E-Welle, die dem frühdiastolischen Blutstrom zu Beginn der Diastole entspricht, und einer A-Welle, die durch die Vorhofkontraktion am Ende der Diastole zustande kommt. Der Abstand zwischen E- und A-Welle ist von der Herzfrequenz abhängig. Mit zunehmender Herzfrequenz rücken die beiden Wellen bis hin zu einer Verschmelzung zusammen (POULSEN-NAUTRUP, 1998).

Das Mitralklappeneinflussmuster verändert sich je nach Fortschreiten der diastolischen Dysfunktion im Verlauf der HCM. Die in Abbildung 5 dargestellten fünf Stadien zeigen ein Mitralklappeneinflussprofilverhältnis bei normaler diastolischer Funktion von $E > A$, bei einer abnormalen Relaxation von $E < A$, beim pseudonormalen Fluss $E > A$ und beim restriktivem Muster $E \gg A$ (GROBAN, 2003). Bei der HCM finden sich beeinträchtigte Relaxationsmuster mit einem Verhältnis von $E/A < 1$ sowie Restriktionsmuster von $E/A > 2$ (siehe Abbildung 6) (BRIZARD et al., 2009). Neben E- und A-Welle sind das E/A-Verhältnis, die Dezelerationszeit (DT) der E-Welle und die IVRT zur Einschätzung der diastolischen Funktion von Bedeutung. Bei einer abnormalen Relaxation sind neben $E < A$ auch die DT und IVRT verlängert. Bei Vorliegen eines pseudonormalen Flusses kann versucht werden, über ein Valsalva-Manöver

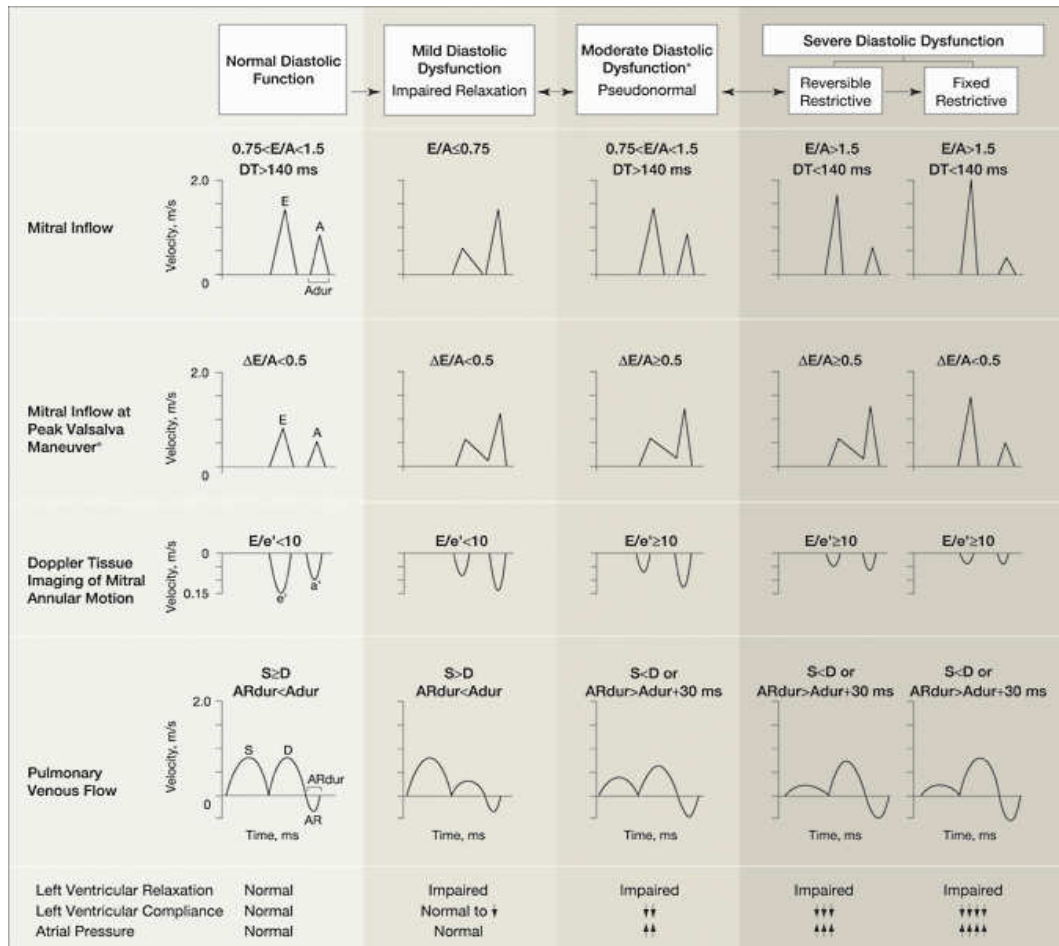


Abbildung 5: Dopplerkriterien für die Klassifizierung einer diastolischen Dysfunktion (E: frühdiastolische Welle, A: spätdiastolische Welle, DT: Dezelerationszeit) (REDFIELD et al., 2003).

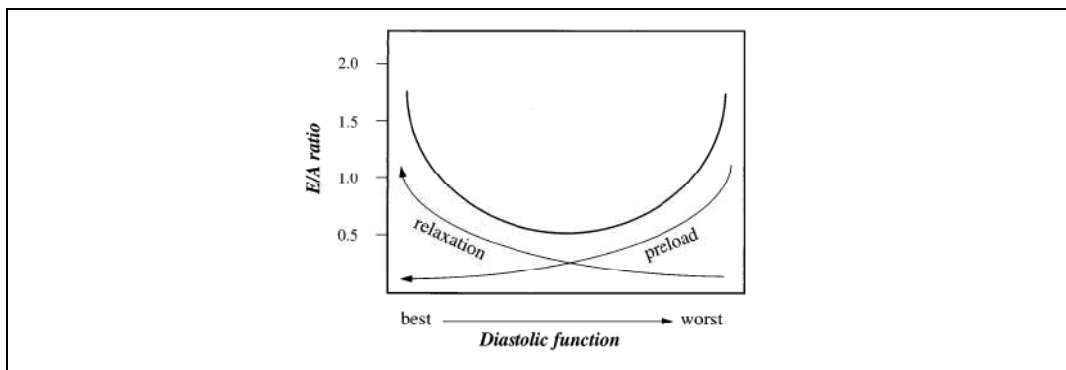


Abbildung 6: Die Kurve zeigt die Veränderungen des E/A-Verhältnisses von einer normalen diastolischen Funktion zu einer hochgradigen Dysfunktion mit dem Einfluss von Vorlast und Relaxation (GARCIA et al., 1998).

das Vorliegen einer Relaxationsstörung zu detektieren (GROBAN, 2003). In der restriktiven Phase kommt es zu einem starken Druckanstieg im linken Atrium, welcher eine hohe Flussgeschwindigkeit in der frühen Füllphase mit $E \gg A$ bewirkt. Die DT ist aufgrund der reduzierten Compliance des Ventrikels verkürzt. Die atriale Kontraktion kann durch den starken Druckanstieg kaum noch zur Füllung des Ventrikels beitragen. Die IVRT ist verkürzt. Die E-Welle ist schmal

und hoch, die A-Welle klein. Diese Form kann unter anderem bei der restriktiven KMP wie auch der humanen und felines HCM im hochgradigen Krankheitsstadium auftreten (BRIGHT et al., 1999; GROBAN, 2003).

Das Mitralklappeneinflussprofil kann von Vor- und Nachlast, einer Hypertonie, dem Dopplerwinkel, dem Alter, der Herzfrequenz, der systolischen Funktion, der atrialen Funktion, der Atmung und einer Aorten- und Mitralregurgitation beeinflusst werden (GROBAN, 2003; PETRIE, 2005).

Mittels des Mitralklappeneinflussprofils können bei Katzen mit HCM im Gegensatz zu gesunden Katzen je nach Stadium der HCM eine reduzierte frühe Einflussgeschwindigkeit, eine verminderte Dezelerationsrate, eine verlängerte IVRT, ein kleines E/A-Verhältnis sowie erhöhte atriale systolische Blutflussgeschwindigkeiten ermittelt werden. BRIGHT und Mitarbeiter (1999) fanden jedoch keinen Unterschied zwischen der E-Welle bei gesunden und bei an nichtsymptomatischer HCM erkrankten Katzen. Allerdings zeigten die IVRT, die A-Welle und die DT sowie das E/A-Verhältnis Unterschiede zu herzgesunden Katzen. Diese Parameter sind ein sensitiverer Indikator für eine diastolische Dysfunktion als die E-Welle. Die E-Welle liegt bei gesunden Katzen näherungsweise bei 0,7 m/s. Bei der Diagnose einer Dysfunktion ausschließlich mittels Blutflussdoppler kann diese jedoch aufgrund auftretender pseudonormaler Mitralklappeneinflussprofile nicht immer ausgeschlossen werden (BRIGHT et al., 1999).

Die IVRT beträgt bei Katzen physiologisch 37 – 55 ms (SCHOBER, 2002b) und 33 – 73 ms bei Maine Coon-Katzen (CHETBOUL et al., 2005a). Eine zu lange IVRT kann für eine verzögerte oder inkomplette Relaxation sprechen mit einem physiologischen oder mild erhöhten linksventrikulären Druck. Eine zu kurze IVRT kann auf einen stark erhöhten linksventrikulären Druck hindeuten. Auch dieser Parameter ist last-, alters- und herzfrequenzabhängig. Um den linksventrikulären Druck zu schätzen, kann das Verhältnis von (E/A)/IVRT herangezogen werden. Das Verhältnis kann sich mit zunehmendem Druck erhöhen (SCHOBER, 2002b). Eine signifikante Korrelation zwischen tau und der A-Welle sowie zwischen dem linksventrikulären enddiastolischen Druck und der E-Welle konnte bei herzgesunden Katzen gezeigt werden (SCHOBER et al., 2003). Die Wanddicke zeigt keine Korrelation zu den verschiedenen Dopplerindizes. Das heißt, dass auch schon eine geringgradig verdickte Herzwand eine eingeschränkte Funktion zeigen kann (SPIRITO & MARON, 1990).

5.5.2.2. Pulmonalveneneinflussprofil

Um den Limitationen des Mitralklappeneinflussprofils zu begegnen, kann das Pulmonalveneneinfluss (PV)-Profil mit in die Diagnose einer diastolischen Dysfunktion einbezogen werden (GARCIA et al., 1998). Das PV-Profil kann einen biphasischen Fluss während der Systole in das linke Atrium mit der PVs1-Welle und der PVs2-Welle zeigen. Die PVs1-Welle repräsentiert die linksatriale Relaxation und Druckminderung, da die Herzbasis sich während der Systole absenkt. Die PVs2-Welle spiegelt die rechtsventrikuläre Kontraktion und atriale Compliance wieder. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen einer Mitralregurgitation dar. In der Diastole kommt es durch den Druckabfall im linken Atrium bei Einstrom des Blutes in den linken Ventrikel zum PV in das linke Atrium (PVd). Am Ende der Diastole liegt durch die atriale Kontraktion ein retrograder Fluss vor (PVar). Bei einem restriktiven Muster wird aufgrund des erhöhten atrialen Druckes $PVs < PVd$, wohingegen PVar ansteigt. PVs wird bei Vorliegen einer Mitralklappeninsuffizienz kleiner bis hin zur Flussrichtungsänderung (GROBAN, 2003). Das Verhältnis $PVs < PVd$ und ein prominenter PVar können zur Unterscheidung eines pseudonormalen Mitralklappeneinflussmusters von einem physiologischen Muster herangezogen werden. Eine Verkleinerung der PVar-Welle ist hingegen bei einem restriktiven Füllmuster aufgrund einer atrialen mechanischen Beeinträchtigung beobachtbar. Bei jungen Erwachsenen und Sportlern tritt ebenfalls eine Verkleinerung der PVs-Welle auf (GARCIA et al., 1998). Allerdings reduzieren technische Probleme beim Aufzeichnen und bei der Analyse der PV-Muster seine diagnostische Brauchbarkeit (SCHOBER, 2010).

5.5.3. Gewebedoppler

Der Gewebedoppler nutzt zur medizinischen Diagnostik dasselbe physikalische Phänomen wie der Blutflussdoppler. Im Unterschied zum Blutflussdoppler sind beim Gewebedoppler jedoch andere Filtereinstellungen notwendig. Gewebe weist eine höhere Signalintensität auf und erzeugt somit stärkere Schallreflexionen als Blut. Zudem bewegt sich Gewebe mit Geschwindigkeiten in der Größenordnung von Zentimetern pro Sekunde langsamer als Blut. In den Filtereinstellungen werden beim Gewebedoppler daher High-Velocity-Filter eingesetzt, um hohe Geschwindigkeiten herauszufiltern. Zudem wird eine niedrige Signalverstärkung gewählt, um schwache Signalreflexionen des Blutes zu beseitigen (GARCIA et al., 1998; VOIGT & FLACHSKAMPF, 2004). Der Gewebedoppler kann mittels

Spektraldoppler (PW-Gewebedoppler), Farb-M-Mode oder Farbgewebedoppler angewendet werden. Der PW-Gewebedoppler hat die höchste zeitliche und Geschwindigkeitsbereichsauflösung, der Farbgewebedoppler die höchste räumliche Auflösung, jedoch mit einer geringeren zeitlichen und Geschwindigkeitsauflösung (GARCIA et al., 1998).

Wie auch beim Blutflussdoppler lassen sich in der Diastole die IVRT, die frühe Füllphase mit der E-Welle, die späte Füllphase mit der A-Welle und in der Systole die IVCT sowie die S-Welle unterscheiden (GROBAN, 2003).

5.5.3.1. Allgemeines

Beim PW-Gewebedoppler werden lokal myokardiale Gewebegeschwindigkeiten (TVI) mittels einer in das zu untersuchende Myokardsegment gesetzten Messzelle ermittelt. Dies ermöglicht die Messung der Geschwindigkeit, mit der sich das Myokard auf den Schallkopf zu oder von diesem weg bewegt. Beim PW-Gewebedoppler gibt es eine anterograde S-Welle und eine retrograde E- wie auch A-Welle (siehe Abbildung 7). Platziert man die Messzelle auf Höhe des Mitralannulus, wird die systolische und diastolische Gesamtbewegung des Ventrikels gemessen. Wird die Messzelle in einem Myokardsegment platziert, ermöglicht dies eine quantitative Aussage zu dem jeweiligen Segment (GALDERISI et al., 2006).

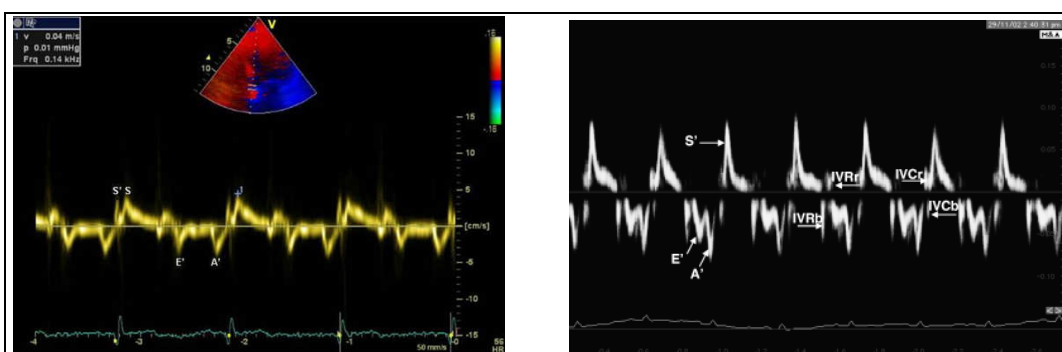


Abbildung 7: Spektralgewebedoppler (E': Frühdiastolische Welle, A': Spätdiastolische Welle)
links: Spektralgewebedoppler am Mitralannulus (S': maximale Geschwindigkeit während der isovolumischen Kontraktion, S: Systolische Welle) (CARERJ et al., 2009),
rechts: Spektralgewebedoppler einer Katze (S': Systolische Welle, IVR: Isovolumische Relaxation, IVC: Isovolumische Kontraktion) (SIMPSON et al., 2007).

Das Myokardsegment wird in Echtzeit und mit einer hohen zeitlichen Auflösung untersucht. Ein Nachteil des PW-Gewebedopplers ist, dass zeitgleich nicht mehrere Myokardsegmente untersucht werden können. Zudem kann nur die TVI und nicht die Strain und Strain Rate gemessen werden (TRAMBALIOLO et al., 2001). Der PW-Gewebedoppler ist eine relativ vorlastunabhängige Methode

(NAGUEH et al., 1997; SOHN et al., 1997). Aufgrund der hohen Herzfrequenz bei Katzen sind bei der Messung die Einstellungen des Zeitfilters (temporal resolution) von 5 ms und der Geschwindigkeitsauflösung (velocity resolution) von <1 cm/s von besonderer Bedeutung (GAVAGHAN et al., 1999).

Bei der Anwendung des Farbgewebedopplers werden die Dopplerinformationen mit den veränderten Filtereinstellungen über das B-Bild gelegt und zeitgleich dargestellt. Offline werden die farbkodierten Gewebedopplerinformationen ausgewertet. Der Unterschied zum PW-Gewebedoppler liegt darin, dass verschiedene Myokardsegmente im gleichen Herzzyklus ausgewertet werden können und so asynchrone Bewegungen identifiziert werden können. Im Gegensatz zum PW-Gewebedoppler, welcher Spitzengeschwindigkeiten misst, werden beim Farbgewebedoppler Durchschnittsgeschwindigkeiten erfasst. Der Farbgewebedoppler bietet zudem eine gute räumliche Auflösung (NIKITIN & WITTE, 2004; GALDERISI et al., 2006). Beim Farbgewebedoppler wird zwischen der TVI in cm/sec, der Strain in % und der Strain Rate in 1/sec unterschieden. Während die TVI die Geschwindigkeit (siehe Abbildung 8) des Myokards in Bezug auf den Schallkopf misst und somit auch anfällig für Tethering-Effekte ist, misst die Strain die Verformung und die Strain Rate die Verformungsrate, also die Verformung über die Zeit. Bei der Strain wird eine Verlängerung des Myokards als positiver, eine Verkürzung als negativer Wert angegeben (GALDERISI et al., 2006). Bei Hunden und Katzen besteht bei Messungen mittels Gewebedoppler ein Geschwindigkeitsgradient von basal nach apikal und von endokardial nach epikardial (CHETBOUL et al., 2004; CHETBOUL et al., 2005a; CHETBOUL et al., 2005b; CHETBOUL et al., 2006d).

Eine neue Methode, die myokardiale Bewegung zu messen, ist das dopplerunabhängige Speckle Tracking, bei dem TVI, Strain und Strain Rate aus Graubilddaten bestimmt werden. Hierbei wird die Positionsänderung eines Myokardsegments anhand von Speckles identifiziert, aus der die lokale

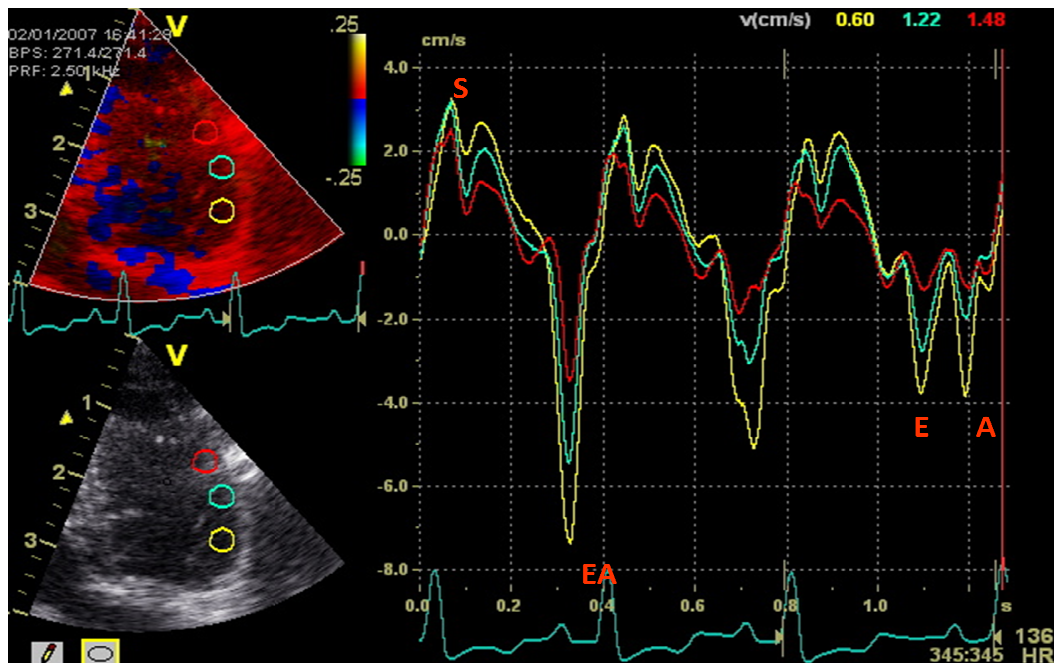


Abbildung 8: Gewebegeschwindigkeitskurve mit der systolischen S-Welle und beim ersten Herzzyklus einer verschmolzenen EA-Welle, beim dritten Herzzyklus einer getrennten E- und A-Welle. Das basale Segment ist gelb, das mittlere grün und das apikale rot dargestellt (S: systolische Welle, E: frühdiastolische Welle, A: spät-diastolische Welle).

Gewebegeschwindigkeit ermittelt werden kann (LEITMAN et al., 2004). Es konnte eine gute Korrelation zwischen der Strain aus dem Speckle Tracking, der Sonomikrometrie und dem MRT ermittelt werden (AMUNDSEN et al., 2006).

Der Farb-M-Mode-Gewebedoppler ist eine weitere Gewebedopplermethode, die eine Messung von Geschwindigkeitsgradienten zwischen Endokard und Epikard ermöglicht (KOFFAS et al., 2008).

Die physikalischen und technischen Grundlagen des Farbgewebedopplers und die Validierung der verschiedenen Auswertungssoftwareprogramme wurden bereits bei gesunden Katzen und Hunden evaluiert (WAGNER, 2005; KILLICH, 2006; SCHILLER, 2007).

5.5.3.2. Untersuchungen bei der HCM

Mittels (PW-) Gewebedoppler zeigen sich bei Katzen und Menschen mit einer HCM im Gegensatz zu Gesunden diastolische und systolische Beeinträchtigungen.

Die diastolische Dysfunktion zeigt sich in einer verminderten Maximalgeschwindigkeit der E-Welle bei der felines wie auch der humanen HCM (GAVAGHAN et al., 1999; MATSUMURA et al., 2002; KOFFAS et al., 2006; MACDONALD et al., 2006b; SIMPSON et al., 2009). Diese langsamere E-Wellen-Geschwindigkeit ist sowohl radial als auch longitudinal zu beobachten

(SIMPSON et al., 2009). Ein Cut-off-Wert der PW-Gewebedoppler-E-Welle der linken Wand von $>7,2$ cm/s entlang der longitudinalen Achse konnte gesunde von erkrankten Katzen unterscheiden. Auch das rechte Herz kann verminderte frühdiastolische Geschwindigkeiten bei der HCM der Katze aufweisen und scheint somit mit betroffen (KOFFAS et al., 2006). Neben einer reduzierten frühdiastolischen Geschwindigkeit finden sich bei HCM-Patienten auch ein höherer E/A-Heterogenitätsindex, eine höhere Time to Peak (TtP) E-Welle und Asynchronität bezüglich des Auftretens des TtP E-Welle sowie ein kleineres E-Wellenintegral (CARDIM et al., 2002b). Die maximale diastolische Akzeleration und Dezeleration und das E/A-Verhältnis sind bei Katzen mit HCM kleiner als bei herzgesunden Katzen. Die Akzelerations- und Dezelerationszeiten und die IVRT sind bei Katzen mit HCM verlängert (GAVAGHAN et al., 1999; KOFFAS et al., 2006). Die E-Welle zeigt eine starke Korrelation zu den invasiven Indizes der linksventrikulären Relaxation wie tau, der LV-Zeitrelaxationskonstante und LVdP/dt. Dies lässt den hohen Wert der Messung als Parameter einer kardialen Relaxation vermuten (NAGUEH et al., 1997; GROBAN, 2003; PAULUS et al., 2007).

Der Peak der E-Welle des PW-Gewebedopplers (E') findet vor der E-Welle des Mitralklappeneinflusses statt. Dies unterstützt die Hypothese, dass ein linksventrikulärer Sog die Füllung initiiert und lässt darauf schließen, dass der (PW-) Gewebedoppler eine direktere Möglichkeit darstellt, die intrinsischen myokardialen Eigenschaften zu messen als die Blutflussdopplermessung (GAVAGHAN et al., 1999).

Das Verhältnis der E-Welle des Mitralklappeneinflusses zu E' gemessen am Mitrallannulus ist eng korreliert mit dem linksventrikulären Fülldruck und dem linksatrialen Antriebsdruck (PAULUS et al., 2007). Das Verhältnis E/E' ist eine Methode, das Mitralklappeneinflussprofil um den Einfluss der Relaxation zu korrigieren (NAGUEH et al., 1997). Ein hohes E/E' -Verhältnis repräsentiert einen hohen Gradienten für eine geringe Verschiebung von Volumen. Ein Verhältnis von 8 – 15 gilt als verdächtig für einen erhöhten Füllungsdruck. Ein Wert ab 15 weist in der Humanmedizin auf einen stark erhöhten Füllungsdruck, kongestives Herzversagen und eine diastolische Dysfunktion hin. Das E/E' -Verhältnis korreliert im Gegensatz zu den reinen Dopplerindizes bei HCM-Patienten gut mit den New York Heart Association (NYHA)-Klassen sowie der exercise Kapazität (MATSUMURA et al., 2002) und ist ein Parameter für das Risiko eines kardial

bedingten Todes (WANG et al., 2003). Ein E/E' -Verhältnis von $8,5 \pm 1,7$ konnte bei gesunden Katzen und von $12,2 \pm 4,5$ bei Katzen mit HCM ermittelt werden (SCHOBER, 2002a).

Die A-Welle ist bei asymptotisch an HCM erkrankten Katzen signifikant höher als bei gesunden Katzen (KOFFAS et al., 2006). Ist das Verhältnis $E/A > 1$, weist dies auf eine normale linksventrikuläre Funktion hin. Bei einer verminderten Relaxation ist $E/A < 1$.

Bei HCM-Patienten kann neben einer diastolischen Dysfunktion auch eine systolische Dysfunktion auftreten. Dies lässt eine kompensatorische Hypertrophie vermuten (NAGUEH et al., 2000). Die systolische Dysfunktion zeigt sich in erniedrigten systolischen Gewebedopplerparametern. Hingegen sind die systolischen Zeitintervalle und TiP-Messungen verlängert (TABATA et al., 2000; NAGUEH et al., 2001; CARDIM et al., 2002b). Die systolischen TVI waren bei Katzen mit HCM trotz erhaltener FS erniedrigt. Auch die Ejektionszeit als weiterer herkömmlicher echokardiographischer Parameter der globalen systolischen Funktion ist häufig unverändert. Selbst asymptotische Katzen ohne LVOT zeigten niedrigere systolische Gewebedopplerwerte als gesunde Katzen (CARDIM et al., 2002b; KOFFAS et al., 2006). Zudem besteht bei der HCM eine höhere systolische Asynchronität in Bezug auf die isovolumische Zeit, die Zeit bis zum Peak S-Welle und die Ejektionszeit beim PW-Gewebedoppler (CARDIM et al., 2002b).

Die Strain, ein Parameter der regionalen Kontraktilität und somit systolischen Funktion, welcher die prozentuale Verkürzung im Myokard misst, kann bei HCM-Patienten reduziert sein. Bei der HCM kann die Strain zudem entgegengesetzt verlaufen, sodass in der Systole eine Expansion anstelle einer longitudinalen Verkürzung auftritt (RAJIV et al., 2004).

Des Weiteren ist bei der HCM der Katze das Auftreten eines Postsystolic Shortening (PSS) beschrieben (CHETBOUL et al., 2006a; CHETBOUL et al., 2006b; KOFFAS et al., 2006). PSS ist definiert als eine myokardiale Kontraktion, die nach der eigentlichen Systole während der IVRT oder der frühen Diastole, also nach dem Aortenklappenschluss (AVC) auftritt (siehe Abbildung 9) (SONG et al., 2003; STOYLEN et al., 2003; CHETBOUL et al., 2006a). Durch die verzögerte Kontraktion kommt es zu einer asynchronen frühdiastolischen Relaxation. Die maximale Geschwindigkeit wird verspätet gemessen (CITRO & GALDERISI, 2005).

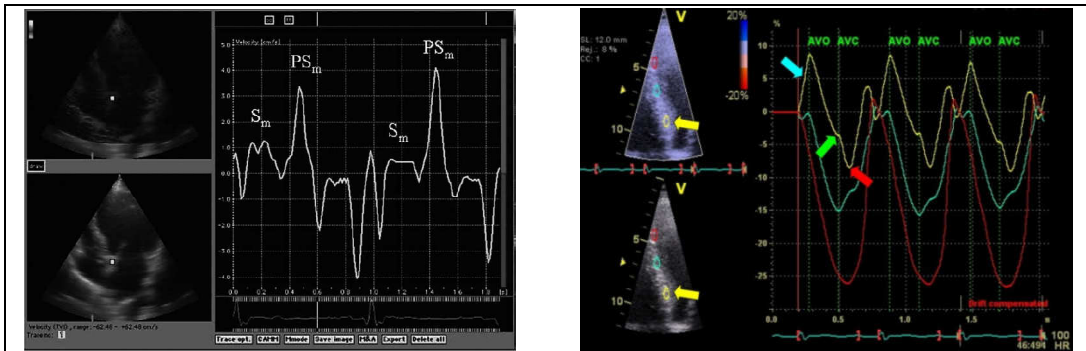


Abbildung 9:

links: Gewebebegewindigkeitskurve mit einer postsystolischen Welle am Mitrallannulus (PS_m) und der systolischen S-Welle (S_m) (NIKITIN & WITTE, 2004),

rechts: Strain Kurve bei einem Patienten mit HCM (blau: Verlängerung in der Systole, grün: eine reduzierte Peak-Strain, rot: Postsystolic Shortening, AVO: Aortenklappenöffnung, AVC: Aortenklappenschluss) (TESKE et al., 2007).

PSS ist ein Vorgang, der je nach Ischämie- und Kinesieform des Myokards aktive und passive Komponenten beinhaltet. Es führt dazu, dass durch die verzögerte asynchrone Bewegung die diastolische und die systolische Funktion beeinträchtigt sind (SKULSTAD et al., 2002; CITRO & GALDERISI, 2005). Es werden zwei Formen des PSS vermutet. Bei der dyskinetischen Form geht man davon aus, dass das PSS hauptsächlich eine passive Einwärtsbewegung durch benachbarte aktiv kontrahierende Segmente ist. Das PSS scheint hierbei durch den ventrikulären Recoil bedingt zu sein. Im zweiten Fall geht man von einer Muskelanspannungsverlängerung aus. Diese stellt eine verzögerte Kontraktion im Anschluss an den regionalen Wandstressabfall nach einem Teil des Blutauswurfs dar (CITRO & GALDERISI, 2005). PSS kann ein Anzeichen für eine verminderte systolische Funktion sein und tritt unter anderem bei Ischämien, der HCM aber auch bei gesunden Individuen auf und kann reversibel sein (PAI & GILL, 1998; SONG et al., 2003; CHETBOUL et al., 2006a; CHETBOUL et al., 2006b). Allerdings tritt PSS bei Erkrankten häufiger auf. Der Peak des PSS ist bei diesen stärker ausgeprägt und verzögert, wohingegen die Strain und systolische Strain Rate abnehmen können (VOIGT et al., 2003; ITO et al., 2006). PSS ist vor allem longitudinal ausgeprägt. Dies lässt eine stärkere Beeinträchtigung der longitudinalen Fasern als der radialen Fasern bei der HCM der Katze vermuten (KOFFAS et al., 2006). ITO und Mitarbeiter (2006) bestimmten den Schweregrad des PSS mittels des postsystolischen Index, welcher aus der Division der Peak Strecke des Durchgangs der Welle am AVC bis zum Peak PSS dividiert durch Peak PSS berechnet wird. Dieser ist bei an HCM Erkrankten bis zu zweifach höher als bei Gesunden (ITO et al., 2006). Überschreitet der Index 20 %, ist das

PSS wahrscheinlich pathologischer Natur (VOIGT et al., 2003). Der aktive Anteil am PSS kann geschätzt werden, indem die Höhe der PSS-Welle in Relation zur Gesamtverkürzung gesetzt wird. Je höher die PSS-Welle gegenüber der Gesamtverkürzung ist, desto geringer ist der passive Anteil am PSS, das Verhältnis $S/PSS < 1$. Ein weiterer Index, um akute ischämische Segmente abzugrenzen, ist der $(\text{Peak PSS-S})/S = \text{PSS Strain-Index}$ (CITRO & GALDERISI, 2005).

Bisher besteht eine der größten Limitationen in der HCM-Diagnostik in der Detektion der HCM bei noch nicht hypertrophierten Wänden. Hier liefern die herkömmlichen Echoparameter zum Teil normale oder fragliche Befunde und können somit eine HCM im Frühstadium übersehen. Der Gewebedoppler hingegen zeigte bereits bei MYBPC-A31P Mutation heterozygot positiven Katzen ohne Hypertrophie im Gegensatz zu gesunden Tieren ohne diese Mutation ein verringertes E/A-Verhältnis sowie bei 50 % der Katzen mit einem mutierten Allel eine verminderte frühdiastolische TVI (MACDONALD et al., 2007; CARLOS SAMPEDRANO et al., 2009). Auch CHETBOUL und Mitarbeiter (2006) konnten bereits veränderte Gewebedopplerwerte bei einer Maine Coon-Katze nachweisen, bei der mittels herkömmlicher Echokardiographie keine oder fragliche pathologische Parameter festgestellt wurden. Der Gewebedoppler zeigte eine verminderte frühdiastolische TVI, eine erhöhte spätdiastolische TVI, sowie eine verlängerte IVRT, das Auftreten von PSS und ein E/A-Verhältnis < 1 . Bei einer erneuten Untersuchung zwölf Monate später bestätigte sich die HCM-Diagnose mittels der herkömmlichen Echokardiographie unter anderem mit massiv hypertrophierten Wänden (CHETBOUL et al., 2006a). Auch in der Humanmedizin und in Tierversuchen ist beschrieben, dass der Gewebedoppler systolische und diastolische Funktionsstörungen anzeigt, obwohl noch keine Hypertrophie vorliegt und die herkömmlichen Flussprofile physiologische bis fragliche Befunde geliefert haben (CHETBOUL et al., 2006c). So fanden NAGUEH und Mitarbeiter (2001) eine 93 % Spezifität und eine 100 % Sensitivität bei reduzierten systolischen und frühdiastolischen PW-Gewebedopplergeschwindigkeiten, um Menschen mit einem mutierten Allel für die familiäre HCM ohne Wandhypertrophie zu identifizieren. Die konventionellen echokardiographischen Methoden konnten keinen Unterschied detektieren. Ein Kaninchenmodell für die humane HCM zeigte bei den genmutierten Tieren ohne

eine Hypertrophie analoge Gewebedopplerveränderungen (NAGUEH et al., 2000; NAGUEH et al., 2001; CARDIM et al., 2002b; CARDIM et al., 2002a; HO et al., 2002; NAGUEH et al., 2003). Da es möglich ist, dass eine kausale Mutation für die HCM keine oder nur eine milde Herzwandverdickung bewirkt, aber zu einer häufigen Inzidenz von einem plötzlichen Herztod führt, ist es wichtig, auch diese Individuen frühzeitig als erkrankt zu identifizieren (WATKINS et al., 1995).

Auch Katzen mit einer Dystrophinmangel-Hypertropher-Muskeldystrophie, bei denen mittels herkömmlicher Echokardiographieparameter keine oder nur geringgradige Veränderungen festgestellt wurden, wiesen bei der TVI diastolische wie auch systolische Dysfunktionen trotz einer FS im Normbereich auf. Die Ergebnisse legen nahe, dass der Farbgewebedoppler geeignet ist, um myokardiale Dysfunktionen in frühen Krankheitsstadien festzustellen, in denen herkömmliche Parameter noch keine Veränderungen zeigen (CHETBOUL et al., 2006b).

Der (PW-) Gewebedoppler ermöglicht des Weiteren eine Unterscheidung zwischen Herzen mit einer Hypertrophie aufgrund einer HCM und einer physiologischen Anpassung eines Sportlerherzens. Bei der HCM sind die S- und E-Wellen kleiner und die isovolumischen Zeiten länger als beim Sportlerherz (siehe Abbildung 10).

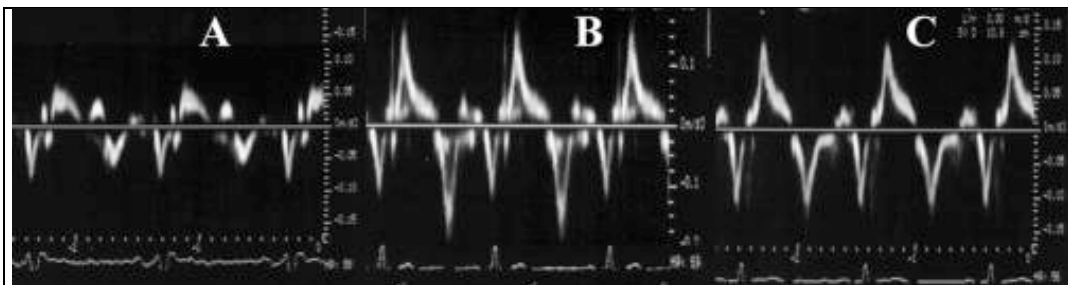


Abbildung 10: Spektralgewebedoppleraufnahmen des Mitralannulus aus dem linksapikalen Vierkammerblick von einem HCM-Patient mit umgedrehtem E/A-Verhältnis (A), einem Sportlerherz mit einer physiologischen Hypertrophie mit supranormalen Geschwindigkeiten (B) und einem Gesunden (C) (RAJIV et al., 2004).

CARDIM und Mitarbeiter (2003) konnten diese pathologischen Veränderungen bei Erkrankten auch in Wandsegmenten nachweisen, die nicht hypertrophiert waren (CARDIM et al., 2003).

Zudem ermöglicht der (PW-) Gewebedoppler die Unterscheidung zwischen einer HCM und einer Hypertrophie aufgrund einer systemischen Hypertonie. Bei der HCM sind die systolischen und die frühdiastolischen TVI kleiner sowie die isovolumischen Zeiten länger als bei einer Hypertonie. Bei der HCM besteht außerdem eine höhere Heterogenität bezüglich des Auftretens der TVI (CARDIM

et al., 2002a; RAJIV et al., 2004). SAMPEDRANO und Mitarbeiter (2006) konnten bei an einer HCM und an einer Hypertension erkrankten Katzen keinen Unterschied mittels TVI feststellen. In dieser Studie wurde allerdings nur die linke Wand gemessen. Die beobachteten Gewebedopplerveränderungen bei den erkrankten Tieren traten auch in nicht hypertrophierten Segmenten auf (CARLOS SAMPEDRANO et al., 2006).

Der Einfluss des Alters auf die TVI konnte bei herzgesunden Katzen hauptsächlich in einer kleineren E-Welle und einem kleineren E/A-Verhältnis gefunden werden (KOFFAS et al., 2006). Dieser Alterseinfluss kann auf eine Veränderung des aktiven Status der myokardialen Fasern und auf eine veränderte Viskoelastizität zurückgeführt werden (LAKATTA et al., 1975). Eine andere Studie zeigte, dass bei Katzen nur ein geringer Einfluss des Alters auf die TVI besteht (SIMPSON et al., 2009).

Die Herzfrequenz beeinflusste die TVI zwar signifikant, jedoch war die Herzfrequenz mit einem nur sehr schwachen Anteil an der Variabilität der TVI-Wellen beteiligt. Die Herzfrequenz zeigte einen stärkeren Einfluss auf die radialen TVI als auf die longitudinalen TVI. Dies impliziert, dass die Herzfrequenz die Heterogenität der Kontraktion verändert (SIMPSON et al., 2009). Die Peak diastolische Geschwindigkeit war bei GAVAGHAN und Mitarbeitern (1999) positiv mit der Herzfrequenz bei herzgesunden Katzen korreliert, wobei die Korrelation bei Katzen mit HCM schwächer war als bei den gesunden Katzen. Dies könnte aufzeigen, dass Katzen mit HCM eine verminderte Fähigkeit haben, sich adäquat an eine Herzfrequenzänderung anzupassen. Eine reduzierte diastolische Funktion verschlimmert die Effekte einer verkürzten Füllzeit bedingt durch eine Herzfrequenzerhöhung. Dies kann unter anderem ein Grund dafür sein, dass Stress die klinische Symptomatik im Herzversagen bei an HCM erkrankten Katzen verstärkt (GAVAGHAN et al., 1999). Die Fusion von singulären E- zu EA-Wellen kann bei Katzen mit zunehmender Herzfrequenz auftreten. Bei gesunden Katzen geschieht dies ab einer Herzfrequenz von ca. 210 Schlägen/min (CHETBOUL et al., 2006d). CHETBOUL und Mitarbeiter (2004) konnten in einer Studie ähnliche Mittelwerte und Standardabweichungen zwischen E- und EA-Wellen ermitteln und haben aus diesem Grund verschmolzene EA-Wellen mit den solitären Wellen zusammengefasst (CHETBOUL et al., 2004). In einer anderen Studie hingegen konnte ein Summationseffekt von verschmolzenen EA-Wellen, $E+A=EA$, festgestellt werden. Dies lässt nur eine getrennte Auswertung

von singulären E-Wellen und verschmolzenen EA-Wellen zu (siehe Abbildung 8, Seite 28) (WAGNER, 2005). Bei Katzen mit HCM finden sich häufiger verschmolzene EA-Wellen und dies bereits bei einer niedrigeren Herzfrequenz als bei gesunden Katzen. Es ist möglich, dass bei einer Katze getrennte E- wie auch verschmolzene EA-Wellen auftreten (KOFFAS et al., 2006).

Da die Rassen einen Einfluss auf den Referenzwertbereich der Gewebedopplerparameter haben können, forderten CHETBOUL und Mitarbeiter (2005) bereits 2005 für die einzelnen Hunderassen verschiedene Referenzwerte. 2006 veröffentlichten CHETBOUL und Mitarbeiter (2006) Referenzwerte für die TVI für Maine Coon-Katzen und Kurzhaarkatzen (CHETBOUL et al., 2005a; CHETBOUL et al., 2005b; CHETBOUL et al., 2006d).

Bei der HCM kann es zu einer erhöhten regionalen Variabilität und Asynchronität der systolischen und der diastolischen Zeitpunkte bis zum Auftreten der Geschwindigkeitsmaxima kommen. Diese Veränderungen betreffen sowohl hypertrophierte als auch nicht hypertrophierte Wandsegmente (RAJIV et al., 2004). In der Literatur existieren jedoch bezüglich des Auftretens einer Asynchronität unterschiedliche Angaben. Zum einen wird postuliert, dass es im Verlauf der HCM zu einer zunehmenden zeitlichen und räumlichen Ungleichmäßigkeit kommt (OKI et al., 2000). Bei gesunden Katzen wird aufgrund der Ergebnisse von PW-Gewebedopplerdaten eine synchrone Relaxation vermutet (SCHOBER et al., 2003). Andere Studien zeigten hingegen, dass bei Katzen mit HCM die physiologisch bei gesunden Katzen vorliegende Heterogenität und Asynchronität verloren gehen (KOFFAS et al., 2006).

Die longitudinale myokardiale Bewegung ist bei der HCM häufig früher und stärker betroffen als die radiale (NIKITIN & WITTE, 2004; CHETBOUL et al., 2006b). Eine Erklärung hierfür ist, dass die lange Achsenbewegung der Herzwände stark von den subendokardialen Fasern abhängig ist. Diese Fasern gehören zu denen, die die höchste Sensitivität bei einer Ischämie zeigen. Außerdem zeigt die longitudinale Bewegung eine höhere Amplitude als die radiale und ist weniger von der Rotation und translationalen Bewegung beeinflusst. Sie ist daher weniger fehleranfällig (VINERIANU et al., 1999; NIKITIN et al., 2003; CHETBOUL et al., 2006b).

Bei allen Gewebedopplerparametern ist von Bedeutung, den gegenseitigen Einfluss von Systole und Diastole zu beachten. Myokardiale Geschwindigkeiten reflektieren die diastolischen Eigenschaften des Ventrikels, die aktive Relaxation

und den mechanischen Recoil. Dieser Recoil wird von der Stärke der linksventrikulären Kontraktion beeinflusst. So kann eine linksventrikuläre longitudinale Dysfunktion auch die frühdiaastolische E-Welle beeinflussen. Umgekehrt kommt es bei einer diastolischen Dysfunktion zu einer verzögerten oder inkompletten Rückkehr zu der prä-systolischen Länge und zu dem Spannungszustand der Myofibrillen. Dies kann die systolischen Parameter beeinflussen (SCHOBER, 2002b; NIKITIN & WITTE, 2004).

5.6. CT, MRT, Sonomikrometrie

Neben den echokardiographischen Methoden zur Evaluierung der Herzfunktion stehen noch weitere nicht invasive und invasive Methoden wie das CT, MRT, die Sonomikrometrie und nukleartechnische Methoden zur Verfügung. Der Goldstandard, um das linksventrikuläre Volumen, linksventrikuläre Füllparameter, eine myokardiale Gewebecharakterisierung sowie die myokardiale Gewebegeschwindigkeit und die linksventrikuläre Zurückdrehung zu evaluieren stellen die MRT und die Sonomikrometrie dar (PAULUS et al., 2007).

Der Vergleich der Strain ermittelt mit der MRT und der Sonomikrometrie sowie mit dem Farbgewebedoppler und dem Speckle-Tracking zeigt, dass die echokardiographischen Methoden mit beiden Verfahren eine klinisch akzeptable Übereinstimmung brachten, um die linksventrikuläre Funktion zu beurteilen (HERBOTS et al., 2004; AMUNDSEN et al., 2006; CHO et al., 2006). Bei Katzen mit HCM konnte mittels MRT eine höhere linksventrikuläre Masse und ein höheres enddiastolisches Schlagvolumen als bei Herzgesunden gemessen werden. Die MRT-Untersuchung wies hingegen keinen Unterschied in der diastolischen Funktion des linken Ventrikels zwischen an HCM erkrankten und gesunden Katzen auf, der Farbgewebedoppler schon. Der Farbgewebedoppler war der MRT in diesem Fall überlegen (MACDONALD et al., 2006b). Kontrastverstärkte MRT-Untersuchungen an gesunden und an HCM erkrankten Katzen konnten keine diffusen myokardialen Fibrosen detektieren. Die myokardiale Kontrastverstärkung korrelierte nicht mit den Gewebedopplerparametern, welche bei Katzen mit HCM erniedrigte E-Wellen zeigten. Auch hier war der Gewebedoppler der MRT überlegen (MACDONALD et al., 2005b). Weitere Nachteile der MRT gegenüber der Echokardiographie sind unter anderem Kosten und Verfügbarkeit der Geräte sowie eine notwendige Narkose der Patienten (MACDONALD et al., 2006b). Die Gewebekонтast- und

Grenzdefinition des MRT sind jedoch denen der Echokardiographie überlegen (DEVLIN et al., 1999; GROTHUES et al., 2002; GERMANS et al., 2006). Bei der humanen und felines HCM haben sich zudem Messungen für die Quantifizierung der Masse des linken Ventrikels mittels MRT im Gegensatz zu Messungen mittels der herkömmlichen Echokardiographieparameter als genauer erwiesen (KUDELKA et al., 1997; DEVLIN et al., 1999; MACDONALD et al., 2005a).

Bei der Sonomikrometrie werden invasiv Ultraschallkristalle im Herzmuskel implantiert und die Bewegung mittels eines Sonomikrometers gemessen. Aus den Abstandsmessungen zwischen den Kristallen erfolgt die Berechnung der Strain und der Strain Rate. Messungen der myokardialen Bewegung mittels Gewebedopplerverfahren zeigten gute Übereinstimmungen mit den Messungen mittels Sonomikrometrie. Die Sonomikrometrie ist dabei nur gering von der Vorlast beeinflusst (GORCSAN et al., 1997; URHEIM et al., 2000).

5.7. Blutmarker

Troponin I, Pro-brain natriuretic peptide (proBNP) und das atriale natriuretische Peptid (ANP) sind Blutmarker, die als ergänzende Diagnostik zur Unterscheidung zwischen herzgesunden und an einer KMP erkrankten Katzen eingesetzt werden (CONNOLLY et al., 2003; CONNOLLY et al., 2009a).

Troponin I wird bei einem Untergang von myokardialen Zellen, also auch bei der HCM, ausgeschüttet, ist jedoch nicht spezifisch für diese Form der KMP. Der Troponinwert ist bei Katzen mit HCM ab einem moderaten Schweregrad signifikant höher als bei herzgesunden Katzen. Katzen mit kongestivem Herzversagen weisen signifikant höhere Troponinwerte auf als Katzen mit subklinischer HCM oder einem bereits therapierten kongestiven Herzversagen. Es besteht nur eine schwache Korrelation zwischen der linksventrikulären Wanddicke und der Höhe des Troponinwertes. Katzen mit einer Aortenthrombose zeigen die höchsten Troponinwerte (HERNDON et al., 2002; CONNOLLY et al., 2003).

Herzgesunde Katzen mit Dyspnoe nicht kardialer Ursache haben signifikant niedrigere Troponinwerte als Katzen mit kardialer Ursache der Dyspnoe. Allerdings weisen Katzen, die eine nicht dekompensierte kardiale Erkrankung jedoch Dyspnoe aufgrund einer anderen Ursache haben, höhere Troponinwerte auf als Katzen ohne kardiale Erkrankung. Bei einem erhöhten Troponinwert kann

eine nicht kardiale Ursache für die Dyspnoe somit nicht ausgeschlossen werden. Zur Unterscheidung einer Dyspnoe, die kardialer oder nicht kardialer Ursache ist, kann der Troponinwert aufgrund einer breiten Überlappung zwischen beiden Gruppen als Ergänzung zu weiteren diagnostischen Tests gesehen werden. Falls ein niedriger Troponinwertbereich vorliegt (je nach verwendetem Test unter 0,157 bzw. 0,2 ng/mL), ist eine nicht kardiale Ursache der Dyspnoe sehr wahrscheinlich. Jedoch wurden in Einzelfällen bei Katzen mit kardialer Ursache der Dyspnoe Troponinwerte unter 0,157 ng/mL gemessen (HERNDON et al., 2008; CONNOLLY et al., 2009a).

Das BNP wird hauptsächlich von den atrialen und ventrikulären Myozyten synthetisiert und durch Dehnung, Volumen- und Drucküberlastung ausgeschüttet. Es führt zur verstärkten Natriurese, Diurese und Vasodilatation. BNP wird von einer Serumproteinase in das biologisch aktive C-terminale BNP und das biologisch inaktive NT-proBNP, welches eine höhere Halbwertszeit hat, gespalten (LEVIN et al., 1998; BIONDO et al., 2003; FOX et al., 2009). Katzen mit respiratorischen Symptomen aufgrund eines kongestiven Herzversagens weisen signifikant höhere NT-proBNP Werte auf als Katzen mit einer primären respiratorischen Erkrankung. Ein Cut-off-Wert von 265 pmol/L konnte mit einer 90,2 % Spezifität und 87,9 % Sensitivität zwischen beiden Gruppen unterscheiden. Hierbei wurden auch Katzen miterfasst, die zwar eine Dyspnoe aufgrund einer respiratorischen Ursache hatten, jedoch auch an einer subklinischen KMP litten. Sobald letztgenannte Katzenpopulation aus der Statistik ausgeschlossen wurde, lag der Cut-off-Wert zwischen beiden Gruppen niedriger (bei 207 bzw. 220 pmol/L, je nach verwendetem Test) (CONNOLLY et al., 2009b; FOX et al., 2009). Im Vergleich zu herzgesunden Katzen zeigte NT-proBNP bei an einer KMP erkrankten Katzen signifikant höhere Werte (CONNOLLY et al., 2008; WESS et al., 2009). Laut einer Studie eignet sich NTproBNP aufgrund einer zu niedrigen Sensitivität nicht als Screening-Test, um eine milde oder moderate HCM zu detektieren. Erst bei einer hochgradigen HCM war NT-proBNP im Vergleich zu herzgesunden wie auch mild und moderat an HCM erkrankten Katzen signifikant erhöht (HSU et al., 2009). WESS und Mitarbeiter (2009) fanden jedoch einen signifikanten Unterschied zwischen herzgesunden Katzen und mild und moderat an einer HCM erkrankten Katzen mit einem Cut-off-Wert von 100 pmol/L bei einer Spezifität von 81,3 % und einer Sensitivität von 94,2 %. Diesen Unterschied fanden auch FOX und Mitarbeiter

(2008) zwischen herzgesunden und asymptomatisch an einer KMP erkrankten Katzen (FOX et al., 2008; WESS et al., 2009). CONNOLLY und Mitarbeiter (2009) empfahlen zur Unterscheidung zwischen einer kardial und nicht kardial bedingten Dyspnoe den kombinierten Einsatz von NT-proANP und NT-proBNP. Das ANP zeigt bei einer kardial bedingten Dyspnoe ebenfalls signifikant höhere Werte. Es hat allerdings eine niedrigere Spezifität und Sensitivität als das NT-proBNP. Im Gegensatz zum NT-proBNP zeigt das ANP jedoch keine Erhöhung bei herzgesunden Katzen im Vergleich zu Katzen mit Dyspnoe aufgrund einer nicht kardialen Ursache (CONNOLLY et al., 2009b). Die Rolle von ANP wird jedoch kontrovers dargestellt. So fanden MACLEAN und Mitarbeiter (2006) zwar erhöhte NT-proANP Werte bei an HCM erkrankten Katzen im Vergleich zu herzgesunden Katzen, jedoch ohne statistische Signifikanz. Im Gegensatz dazu zeigten CONNOLLY und Mitarbeiter (2008) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen herzgesunden und an einer KMP erkrankten Katzen sowie zwischen dekompensierten und nicht dekompensierten, jedoch an einer KMP erkrankten Katzen (MACLEAN et al., 2006; CONNOLLY et al., 2008). Im Gegensatz zu herzgesunden Katzen zeigte das C-terminale ANP signifikant höhere Werte bei mindestens moderat an einer KMP erkrankten Katzen sowie eine Erhöhung bei Volumenüberladung und dem linksatrialen Druck (HORI et al., 2008). Unterschiede in den Ergebnissen können unter anderem auf unterschiedliche Testmethoden, unterschiedlich große Populationen und unterschiedliche Schweregrade der felines KMP bei den in den Studien eingesetzten Katzen zurückzuführen sein (MACLEAN et al., 2006; HORI et al., 2008). Neben den aufgezählten Biomarkern gibt es noch zahlreiche weitere, deren diagnostischer Wert bei der felines HCM noch untersucht werden muss (BOSWOOD, 2009).

5.8. Gentests

In der Humanmedizin gibt es Empfehlungen hinsichtlich der Untersuchungsintervalle in Abhängigkeit des Vorliegens einer genetischen Mutation und des Vorhandenseins einer phänotypischen und/oder familiären HCM. Anhand von Gentests werden die einzelnen Familienmitglieder in einzelne Risikoklassen eingeteilt und entsprechend häufig untersucht. Zurzeit gibt es zehn verschiedene humanmedizinisch verfügbare kommerzielle Gentests (GENETESTS, ; BOS et al., 2009; HERSHBERGER et al., 2009). Für die feline

HCM werden für Maine Coon-Katzen Gentests für die A31P und die A74T Mutation, und für die Ragdoll-Katzen ein Test für die Codon 820 Mutation kommerziell angeboten. Wie in Kapitel III 3.1. beschrieben, ist der Einsatz von Gentests nicht unumstritten. Als alleiniges Diagnostikum einer HCM ist er nicht geeignet. Der A31P- und der A74T-Gentest zeigen keine klinisch geeigneten prädiktiven Werte. Bis weitere Studien Unklarheiten der Penetranz, Expressivität und klinischen Relevanz der an einer HCM Pathogenese beteiligten Mutationen klären, ist jedoch aufgrund eines positiven Gentests eine engmaschigere kardiologische Kontrolle sinnvoll (SCHINNER, 2008). Ein negatives oder positives A31P-Single-Nucleotid-Polymorphismus- (SNP-) oder A74T-SNP-Ergebnis kann keine sichere Aussage darüber treffen, ob eine Katze eine HCM entwickelt oder nicht. Zuchttempfehlungen sollten daher nicht aufgrund der beiden Gentests ausgesprochen werden (WESS et al., 2010c).

5.9. Ausschluss von Differentialdiagnosen

In der Humanmedizin ist eine Hauptdifferentialdiagnose für eine milde Verdickung des Herzmuskels ein physiologisches Sportlerherz (MARON et al., 2006). Auszuschließen sind ferner angeborene Erkrankungen, wie eine (Sub-) Aortenstenose, infiltrative kardiale Erkrankungen, eine Pseudohypertrophie durch eine Hypovolämie, eine Hypertonie, eine Hyperthyreose, eine Myokarditis, eine steroid induzierte HCM und eine Akromegalie (FOX et al., 1995; KITTLESON & KIENLE, 1998; SNYDER et al., 2001; CHETBOUL et al., 2003; CAMPBELL & KITTLESON, 2007; GLAUS & WESS, 2010).

6. Therapie

Mit der medikamentellen Therapie wird bei der HCM ab dem Auftreten von klinischen Symptomen begonnen. Bei einer subklinischen felines HCM existieren zwar viele Medikamente, die empirisch eingesetzt werden und theoretisch ein Fortschreiten der myokardialen Dysfunktion verhindern müssten. Bisher fehlen jedoch Studien, die dies beweisen (TILLEY et al., 2008).

6.1. Medikamentelle Therapie

Ein Ansatzpunkt bei der Therapie der HCM ist, die diastolische Funktion zu verbessern (GAVAGHAN et al., 1999). Bisher gibt es jedoch keinen Beweis, dass ein Medikament den Verlauf einer subklinischen HCM positiv beeinflussen kann.

Auf empirischer Basis werden Ca-Antagonisten, β -Blocker und Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer gegeben (TILLEY et al., 2008). Auch in der Humanmedizin gibt es bei einer subklinischen HCM keine eindeutigen Therapieregime. In die Therapie werden die Familiengeschichte hinsichtlich einer HCM, das Vorliegen eines Gendefektes, Arrhythmien, echokardiographische Veränderungen und das Vorliegen einer obstruktiven oder nicht obstruktiven Form der HCM mit einbezogen. Wird eine medikamentelle Therapie durchgeführt, werden meist β -Blocker, Ca-Kanalblocker, Amiodaron und/oder Disopyramid empfohlen, um eine Progression der Krankheit aufzuhalten und einem plötzlichen Herztod vorzubeugen (WIGLE et al., 1995; SHERRID et al., 2000; MARON, 2002; MARON et al., 2003; REITH & KLUES, 2003; SEGGEWISS & RIGOPOULOS, 2003; BRAUNWALD et al., 2008).

Bei der Gabe von Ca-Kanalblockern oder β -Blockern besteht zumindest theoretisch die Möglichkeit einer Verbesserung der diastolischen ventrikulären Funktion, einer Kontrolle von Sinustachykardien und eine Reduzierung einer dynamischen LVOT (TAILLEFER & DI FRUSCIA, 2006; TILLEY et al., 2008). Eine Studie über Benazepril versus Diltiazem konnte zwar eine Verbesserung der diastolischen Funktion in der subklinischen Phase der HCM zeigen. Die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant. Limitierende Gründe hierfür könnten die zu kleine Gruppengröße und der sehr kurze Studienzeitraum von sechs Monaten gewesen sein (TAILLEFER & DI FRUSCIA, 2006). In einer weiteren Studie wurde einer ebenfalls kleinen Gruppe asymptomatischer oder stabiler dekompensierter Katzen Diltiazem versus Diltiazem kombiniert mit Benazepril gegeben. Bei der Benazepril Gruppe zeigte sich eine Reduzierung der linksventrikulären Wanddicke und eine Verbesserung der klinischen Symptome, jedoch keine Änderung der Wanddicke des Septums (AMBERGER et al., 1999). Ramipril konnte bei Katzen mit HCM ohne kongestives Herzversagen keine Verbesserung der diastolischen Funktion, der linksventrikulären Masse, der Plasma-BNP- oder Aldosteronkonzentrationen bewirken (MACDONALD et al., 2006a). Eine unkontrollierte Studie zeigte die Tendenz, dass Enalapril bei Katzen mit HCM im Herzversagen die linksventrikuläre Wanddicke reduziert, das linksventrikuläre Volumen erhöht und die linksatrialen Dimensionen verringert. Die Fallzahl in dieser Studie war jedoch sehr klein und die Verbesserung der Messergebnisse kann durch Messfehler verursacht worden bzw. auf Änderungen von Vor- und Nachlast zurückzuführen sein (RUSH et al., 1998). In einer

Multicenter-Studie wurden Katzen mit verschiedenen KMP, unter anderem der HCM, im Herzversagen randomisiert und mit Furosemid und zusätzlich entweder Enalapril, Atenolol, Diltiazem oder Placebo behandelt. Es konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Furosemid mit einem anderen Medikament keine statistisch signifikant längere Überlebenszeit brachte als eine alleinige Therapie mit Furosemid. Eine Kombination mit Atenolol zeigte tendenziell sogar eine kürzere Überlebenszeit als in der Furosemid-Gruppe (FOX, 2003a). ACE-Hemmer haben in Studien der Humanmedizin zu keiner Regression der HCM geführt (HARTMANN, 1995; TAKEDA & TAKEDA, 1997). Sie konnten allerdings bei einer druckbedingten Hypertrophie eine Regression bewirken (MARIAN & ROBERTS, 1995; TAILLEFER & DI FRUSCIA, 2006). Nur die intrakoronare Applikation von ACE-Hemmern verbesserte die diastolische Funktion bei der HCM. Es wird vermutet, dass eine Blockade des Gewebe-RAAS-Systems eine entscheidende Rolle bei der Regression der HCM spielt (MACDONALD et al., 2006a). Bei Katzen mit einer druckbedingten Hypertrophie ist die Chymase und ACE-Aktivität im Myokard gegenüber gesunden Katzen erhöht. Die Chymase trägt intrakardial bis zu 80 % zur ATII-Bildung bei, sodass das ACE intrakardial nur zu einem geringen Teil an der ATII-Bildung beteiligt ist (UECHI et al., 2008). Bei der kardialen Fibrose ist Prostaglandin E₂ (PGE₂) ein wichtiger Gegenspieler. Die Konzentration von PGE₂ ist in Myokardgewebe nach Gabe eines ACE-Hemmers erhöht und kann so seine antifibrotische Wirkung verstärkt ausüben (FUNCK et al., 1997). Bis zum Jahr 2013 wird eine randomisierte, doppelgeblindete, placebokontrollierte Studie mit der Hypothese, dass die Gabe von Diltiazem in der prähypertrophen Phase die Progression der HCM vermindern kann, durchgeführt (SABA, 2005-2013).

Eine Empfehlung, β -Blocker bei der feline HCM zu verabreichen, gibt es bei Vorliegen eines hochgradigen SAM. Ein β -Blocker kann den Grad der dynamischen LVOT verbessern (KITTLESON et al., 1999; TILLEY et al., 2008). Allerdings können die festgestellten Verbesserungen bei der Verabreichung von β -Blockern sowohl auf eine Reduzierung der Herzfrequenz und somit einer verlängerten Diastole und hierdurch verbesserten Füllung sowie auf eine Kontraktilitätssenkung zurück geführt werden als auch auf einen direkten myokardialen Effekt (FOX, 1991; SPIRITO et al., 1997).

Es konnte gezeigt werden, dass bereits bei asymptomatischen Katzen mit HCM eine Hyperkoagulabilität vorliegen kann. Weitere Studien müssen zeigen, ob hier

bereits ein Einsatz von Antikoagulantia sinnvoll ist (BEDARD et al., 2007; STOKOL et al., 2008).

ATII-Antagonisten und Aldosteronantagonisten sind weitere Medikamente, die zur Therapie der HCM in Frage kommen. ATII gehört zu den potentesten Vasokonstriktoren und ist ein kausaler Faktor für kardiales Remodeling, die Entstehung von Fibrosen und eine Größenzunahme des Herzens (MIFUNE et al., 2000; WRUCK et al., 2005; SHIMIZU et al., 2006; TAILLEFER & DI FRUSCIA, 2006). ATI- und ATII-Rezeptoren werden bei der HCM im Verlauf der Hypertrophie der Ventrikelmuskulatur hochreguliert. ATII-Rezeptoren sind die kardioschädigenden Rezeptoren. ATII-Rezeptoren sind kardioprotektiv. Sie antagonisieren zum Teil die Wirkungen von ATI-Rezeptoren (SENBONMATSU et al., 2000; WRUCK et al., 2005). Einige Studien berichten allerdings kontrovers über die Wirkung von ATII-Rezeptoren hinsichtlich einer kardioschädigenden Eigenschaft (IGNOTZ & MASSAGUE, 1986; MIFUNE et al., 2000; SENBONMATSU et al., 2000). Da ATII auch über das Enzym Chymase gebildet werden kann, können ACE-Hemmer die ATII-Wirkung nur um 20 – 30 % hemmen. Die kardiale Chymase kann bei KMP stark erhöht sein und so über die vermehrte Produktion von ATII maßgeblich an der Progression der HCM verantwortlich sein (SHIMIZU et al., 2006). ATII-Blocker hemmen selektiv den ATII-Rezeptor. Sie können eine interstitielle Fibrose und auch eine Hypertrophie von Myozyten aufhalten oder zu einer Regression bringen und ein kardiales Remodeling bewirken. Durch den ATII-Blocker Valsartan wird z. B. Typ 1 Kollagen supprimiert (WANG, 1994; PITT & RAJAGOPALAN, 2006). Auch Losartan konnte eine interstitielle Fibrose aufhalten oder reduzieren und diese in transgenen Mäusemodellen für die humane HCM reversibel machen (STRUTHERS, 1995; LIM et al., 2001). Durch ATII-Blocker wird jedoch u.a. über die kardiale Chymase die Neuproduktion von ATII stimuliert. Dennoch reduzieren ATII-Blocker eine kardiale Fibrose, da die ATII-Rezeptoren blockiert werden (PITT et al., 1999; TAKAI et al., 2003; SHIMIZU et al., 2006). Zudem werden durch die Konzentrationserhöhung von ATII vermehrt kardioprotektive ATII-Rezeptoren stimuliert, welche dann einen verstärkten antihypertrophen Effekt ausüben können (MIFUNE et al., 2000; SENBONMATSU et al., 2000). ATII-Blocker supprimieren zu Beginn der ATII-Blockung auch die Aldosteronproduktion. Diese wird jedoch mit der Zeit durch Stimulation einer von ATII unabhängigen Aldosteronproduktion wieder aufgehoben.

Aldosteron ist an der Entstehung der HCM über die Stimulation einer Myozytennekrose, einer kardialen Hypertrophie, maligner ventrikulärer Arrhythmien und einer myokardialen Fibrose beteiligt (BRILLA et al., 1990; WEBER & BRILLA, 1991, 1992; WEBER et al., 1993; STRUTHERS, 1995; WILKE et al., 1996; PITT et al., 1999; BRILLA, 2000). Des Weiteren erhöht Aldosteron die Anzahl von ATI-Rezeptoren und die Gewebe-ACE-Aktivität. Hierdurch wird bei Gabe eines ATII-Blockers und ACE-Hemmers deren protektive Wirkung reduziert (WEBER et al., 1993). Eine erhöhte Aldosteronkonzentration (> 338 pmol/L) wurde bei 50 % der an HCM erkrankten Katzen gefunden (MACDONALD et al., 2006a). Bei an HCM erkrankten Katzen ist das RAAS-System mit einer erhöhten Nierenreninkonzentration stimuliert (TAUGNER, 2001). Aldosteron-Antagonisten wie z. B. Spironolakton können ein kardiales Remodeling verursacht durch eine Fibrose aufhalten, die Inzidenz von Arrhythmien reduzieren und ein progressives Herzversagen verlangsamen (WEBER et al., 1992; BRILLA et al., 1993; WEBER et al., 1993; STRUTHERS, 1995; FUNCK et al., 1997; PITT et al., 1999). Bei Hunden im Herzversagen konnte gezeigt werden, dass Eplerenon die Progression einer systolischen und diastolischen linksventrikulären Dysfunktion vermindert und ein linksventrikuläres Remodeling sowie eine kardiale Fibrose mildert (SUZUKI et al., 2002). Bei Katzen mit HCM konnte Spironolakton keine Verbesserung der mittels Gewebedoppler gemessenen Parameter gegenüber einer Kontrollgruppe zeigen. Allerdings wurden auch keine pathologischen Untersuchungen durchgeführt, um die Stärke der myokardialen Fibrosierung zu bestimmen (MACDONALD et al., 2008). Die Kombination von einem ATII-Blocker und Eplerenon nach einem myokardialen Infarkt potenziert die antifibrotischen, hypertrophen Wirkungen beider Medikamente. Es wird vermutet, dass die Kombination beider Medikamente auch bei anderen kardialen Krankheiten eine additive, kardioprotektive Wirkung zeigt (YOSHIYAMA et al., 2004). Ein Problem bei der Verabreichung von ACE-Hemmern und ATII-Blockern bei einer chronischen Therapie ist die Aldosteronflucht. Zu Beginn der Therapie verringert sich die Konzentration von Aldosteron, nimmt aber mit der Zeit höhere Werte an als ohne die Gabe von ACE-Hemmern und ATII-Blockern (STAESSEN et al., 1981; BORGHI et al., 1993). Spironolakton zeigte bei Katzen einen Anstieg der Plasma-Aldosteronkonzentration, da Spironolakton kompetitiv an den Mineralokortikoidrezeptor bindet. Dies senkt den Aldosteronverbrauch und erhöht

damit das zirkulierende Aldosteron. Drei Katzen erlitten durch die Gabe von Spironolakton massive Nebenwirkungen in Form einer ulzerativen Dermatitis (MACDONALD et al., 2008). Auch beim Menschen können starke Nebenwirkungen bei der Gabe von Spironolakton auftreten, da Spironolakton nicht selektiv den Aldosteronrezeptor hemmt, sondern auch andere Steroidrezeptoren wie den Progesteron- und den Androgenrezeptor aktivieren kann. Eplerenon hingegen ist der erste hochselektive Aldosteronrezeptorantagonist, welcher effektiv Aldosteronrezeptoren im Körper blockiert. Als Dosierung beim Hund wurden 15 mg/kg vorgeschlagen (COOK et al., 2000).

Bei an HCM erkrankten Katzen mit kongestivem Herzversagen, Arrhythmien oder einer ATE werden diese, je nach Art der klinischen Präsentation, mit Analgetika, Thrombolytika, Fibrinolytika, Antikoagulantien, Sedativa, Diuretika, ACE-Hemmern und Antiarrhythmika therapiert (UECHI et al., 2003; SMITH et al., 2004; SMITH & TOBIAS, 2004; ALWOOD et al., 2007; TILLEY et al., 2008).

Neben der medikamentellen Therapie muss je nach klinischem Bild Wärme und Sauerstoff zugeführt werden, eine nutritive Unterstützung erfolgen oder eine Thorakozentese durchgeführt werden (SMITH et al., 2004; SMITH & TOBIAS, 2004; TILLEY et al., 2008).

6.2. Chirurgische Intervention

In der Humanmedizin kann beim Vorliegen einer LVOT je nach klinischer Präsentation eine chirurgische septale Myektomie durchgeführt werden. Eine alkoholische septale Ablation, bei der Alkohol in eine Koronararterie eingegeben wird um im proximalen Septum eine Nekrose und eine Narbe hervorzurufen, ist eine neuere Methode um einer LVOT zu begegnen. Die duale Kammerschrittmachertherapie bei einer LVOT hat in verschiedenen Studien zu keiner Verbesserung der objektiv messbaren Kriterien geführt. Die LVOT-Reduktion war hierbei inkonsistent und wenn überhaupt nur mild. Zukunftsweisend werden noch präzisere Risikomanagementsysteme sein, um die Patienten zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für den plötzlichen Herztod bergen, um, wenn nötig, implantierbare Defibrillatoren einzusetzen (BRAUNWALD et al., 2008). Bei der Katze kann neben der medikamentellen

eine rheolytische Therapie bei der ATE angewendet werden (REIMER et al., 2006).

IV. Material und Methoden

1. Patienten

Die in die Studien aufgenommenen Katzen stammen aus dem Patientengut der Abteilung für Kardiologie der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) oder waren im Besitz von Mitarbeitern der Klinik oder Studenten. Die in die Analysen eingeschlossenen Tiere wurden zwischen 2004 und 2008 vorgestellt.

Die Studienpopulation setzte sich aus herzgesunden und an einer HCM erkrankten Katzen zusammen. Es erfolgte eine Aufteilung der an HCM erkrankten Katzen in die Stadien equivocal, mild, moderat und hochgradig erkrankt. Die Beschreibung der Einteilungskriterien in die einzelnen Stadien erfolgt in Kapitel IV Punkt 4.7.1. Insgesamt wurden 280 Katzen in die Datenauswertung aufgenommen. Die 280 Katzen wurden mittels EchoPAC® Q-Analyse und 122 Katzen zusätzlich mit EchoPAC® 2D-Strain ausgewertet. Bei den 122 Katzen wurden dieselben Ultraschallaufnahmen mit beiden Softwareprogrammen ausgewertet.

2. Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien gelten für alle durchgeführten Studien. Für die Identifizierung gesunder Katzen wurden folgende Einschlusskriterien zugrunde gelegt.

Anamnestisch durften die gesunden Katzen keinen Hinweis auf eine Krankheit zeigen. In den 24 Stunden vor der Untersuchung durfte keine Infusionstherapie durchgeführt worden sein. Das kardiovaskuläre System beeinflussende Medikamente waren nicht zulässig.

Die klinische sowie eingehende kardiologische Untersuchung musste unauffällig sein. Katzen mit einem Herzgeräusch wurden ausgeschlossen. Die Schilddrüse durfte bei der klinischen Untersuchung nicht zu palpieren sein.

Das Elektrokardiogramm (EKG) musste einen Sinusrhythmus mit einer physiologischen Komplexmorphologie und Herzachse zeigen. Katzen mit Arrhythmien wurden ausgeschlossen. Falls ein Röntgenbild vorlag, durfte dieses keine pathologischen Veränderungen zeigen.

Bei Katzen, die älter als sieben Jahre alt waren, wurde eine Untersuchung von T4 eingeleitet, um eine Hyperthyreose auszuschließen. Der T4-Wert musste sich in dem vom Labor vorgegebenen Referenzbereich (12 - 37 nmol/l) befinden.

Bei allen vorgestellten Katzen wurde der Blutdruck nicht invasiv mit dem Ultrasonic Doppler Flow Detector® der Firma Parks Medical Electronics (Oregon, USA) gemessen. Der systolische Blutdruck der Katzen musste zwischen 100 - 160 mmHg liegen (Normotension).

Die echokardiographische Untersuchung erfolgte an unsedierten Katzen mit einem Vivid® 7 mit einer 7S-Sonde mit mitlaufendem Einkanal-EKG der Firma General Electric Company, GE Healthcare (Horten, Norwegen). Alle Katzen wurden liegend in rechter und linker Seitenlage geschallt. Die maximale diastolische Wanddicke des Septums und der linken Wand, gemessen in der Kurzachse, musste unter 5,5 mm liegen. Die Papillarmuskeln durften subjektiv nicht vergrößert sein. Alle weiteren linksventrikulären Parameter sowie die Spektral- und Farbdopplerblutflussmessungen mussten im Referenzbereich liegen. Es durften keine angeborenen kardialen Krankheiten vorliegen.

Die genaue Einteilung der an HCM erkrankten Katzen in die verschiedenen Krankheitsstadien der HCM ist in Kapitel IV.4.7.1. beschrieben. Extrakardiale Krankheiten oder andere kardiale Erkrankungen als eine HCM führten zum Ausschluss aus der Studie. Die Katzen mit einer HCM mussten bis auf Symptome, die durch eine HCM verursacht werden können, hinsichtlich der Allgemeinuntersuchung unauffällig sein. Zum Ausschluss einer Hyperthyreose wurde eine T4-Untersuchung eingeleitet, deren T4-Wert im Normbereich liegen musste. Voraussetzung war zudem ein physiologischer systolischer Blutdruck unter 160 mmHg. Das EKG, das Röntgenbild und die echokardiographische Untersuchung durften Veränderungen, die durch eine HCM verursacht sein können, zeigen. Bei den Veränderungen handelte es sich beispielsweise um ventrikuläre Extrasystolen, ein Lungenödem, einen Pleuralerguss, eine Wandhypertrophie und/oder ein vergrößertes linkes Atrium.

3. Studien

In der vorliegenden Arbeit wurden fünf Studien durchgeführt:

- **Studie 1:** Vergleich von verschiedenen Messfenstern in drei Schnittebenen zur Ermittlung der maximalen diastolischen Wanddicke.

- **Studie 2:** Vergleich der Auswertungsprogramme EchoPAC® Q-Analyse und EchoPAC® 2D-Strain bei Katzen mit einer HCM.
- **Studie 3:** Vergleich der mittels EchoPAC® Q-Analyse ausgewerteten Gewebedopplerdaten in den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM.
- **Studie 4:** Erstellung von Cut-off-Werten.
- **Studie 5:** Vergleich des Mitralklappeneinflussprofils mit den Gewebedopplerdaten der EchoPAC® Q-Analyse in den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM.

3.1. Studie 1

In die Studie wurden insgesamt 280 Katzen einbezogen. 165 Katzen waren herzgesund und 115 an einer HCM erkrankt.

29 der untersuchten Katzen waren männlich, 135 männlich kastriert, 51 weiblich und 65 weiblich kastriert.

Die in die Studie aufgenommenen Katzen waren zwischen fünf Monaten und 20,6 Jahren alt (Mittelwert 6,9 Jahre, Median 6 Jahre).

Das Gewicht der Katzen lag zwischen 2,0 kg und 8,5 kg (Mittelwert 4,6 kg, Median 4,4 kg).

Die folgenden Katzenrassen waren vertreten:

158 Europäische Kurzhaarkatzen (EKH), 56 Maine Coon, 20 Perser, zwölf Norwegische Waldkatzen, zwei Angora, eine Norwegische Waldkatze-Mix, zwei Langhaar-Mix, zwei Siam, eine Türkische Kurzhaar, fünf Britisch Kurzhaar, eine Kartäuser, acht Perser-Mix, eine Kurzhaar, eine Maine Coon-Perser-Mix, zwei Sibirische, zwei Heilige Birma, drei Somali, zwei Bengal und eine Türkisch Angora.

3.2. Studie 2

In die Studie wurden insgesamt 122 Katzen aufgenommen. 60 Katzen waren herzgesund und 62 an einer HCM erkrankt.

Acht der untersuchten Katzen waren männlich, 64 männlich kastriert, 27 weiblich und 23 weiblich kastriert.

Die Katzen waren zwischen sechs Monaten und 24,3 Jahren alt (Mittelwert 7,9 Jahre, Median 7,9 Jahre).

Das Gewicht der Katzen lag zwischen 2,0 kg und 8,7 kg (Mittelwert 4,6 kg, Median 4,6 kg).

Die folgenden Katzenrassen waren vertreten:

60 EKH, 33 Maine Coon, neun Perser, elf Norwegische Waldkatzen, zwei Halbangora, eine Norwegische Waldkatze-Mix, ein Langhaar-Mix, eine Türkische Kurzhaar, ein Perser-Mix, eine Sibirische und zwei Heilige Birma.

3.3. Studie 3

Die Tiere der Studie 3 entsprachen der Population in Studie 1.

3.4. Studie 4

Die Tiere der Studie 4 entsprachen der Population in Studie 1.

3.5. Studie 5

Die Tiere der Studie 5 entsprachen der Population in Studie 1.

4. Untersuchungen

Bei jedem Patienten wurden zur Diagnosestellung und für die Einteilung in die verschiedenen Krankheitsstadien der HCM, zum Ausschluss von Differentialdiagnosen und anderen Erkrankungen sowie zur Beurteilung des gesamten klinischen Bildes verschiedene Untersuchungen durchgeführt. Diese beinhalteten eine Anamnese, eine klinische und eingehende kardiologische Untersuchung, ein Kurzzeit-EKG, eine Blutdruckmessung und eine Echokardiographie. Falls klinisch indiziert, wurde ein Röntgenbild aufgenommen sowie verschiedene Blutparameter untersucht.

4.1. Anamnese

Bei jeder Katze wurden die Rasse, das Alter, das Geschlecht und das Gewicht erfasst. Neben den allgemeinen Patientendaten wurden Vorerkrankungen, gezeigte Symptome, insbesondere Dyspnoe, Hecheln, Zyanosen, Lahmheit, Synkopen, Inappetenz, verändertes Verhalten und auch eine zurzeit laufende oder in der Vergangenheit liegende Medikation erfragt.

4.2. Allgemeine kardiovaskuläre Untersuchung

Bei jeder Katze wurde eine vollständige klinische Untersuchung durchgeführt. Die Schleimhäute und der Hautturgor wurden beurteilt, die kapillare Füllzeit und die Körpertemperatur bestimmt, die Lymphknoten sowie das Abdomen und die Schilddrüse palpiert und die Lunge auskultiert. Bei der eingehenden kardiologischen Untersuchung wurde das Herz auskultiert, auf vorhandene Herzgeräusche und den Rhythmus geachtet. Zudem wurde die Pulsqualität beurteilt und auf ein Pulsdefizit sowie einen Jugularvenenpuls geachtet.

4.3. Blutdruckmessung

Bei allen Katzen erfolgte eine nicht invasive Blutdruckmessung mittels Dopplermethode mit dem Gerät Ultrasonic Doppler Flow Detector® der Firma Parks Medical Electronics (Oregon, USA). Nach den Empfehlungen des ACVIM wurde jeweils die erste Messung verworfen und die nachfolgenden drei Messungen gemittelt (BROWN et al., 2007). Katzen mit einem systolischen Blutdruck größer 160 mmHg wurden aus der Studie ausgeschlossen.

4.4. Laboruntersuchung

Bei allen erkrankten Katzen älter als vier Jahre wurde zum Ausschluss einer Hyperthyreose eine T4-Untersuchung eingeleitet. Es wurden nur Katzen in die Studie aufgenommen, deren T4-Wert im Normbereich lag. Bei einem Teil der an einer HCM erkrankten Katzen wurde Troponin wie auch NT-proBNP bestimmt. Die Nierenwerte mussten in der Norm liegen, da auch eine chronische Niereninsuffizienz zu einer Beeinflussung der Gewebedopplergeschwindigkeiten führen kann (SIMPSON et al., 2009). Je nach Schweregrad der Krankheit wurden eine komplette hämatologische Untersuchung durchgeführt und ein großes Organprofil erstellt.

4.5. Elektrokardiographie

Bei jeder Katze wurde ein Kurzzeit-EKG mit dem Gerät Cardiovit® der Firma Schiller (Ottobrunn, Deutschland) durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte in rechter Seitenlage. Es wurden die drei Standardableitungen I, II und III nach Einthoven und aVR, aVL und aVF nach Goldberger bestimmt und ausgewertet.

4.6. Röntgenuntersuchung

Bei den dekompensierten Katzen wurde ein Röntgenbild des Thorax in zwei Ebenen aufgenommen.

4.7. Echokardiographie

Alle Katzen wurden echokardiographisch mit dem Ultraschallgerät Vivid® 7 mit einer 7S-Sonde der Firma General Electric Company, GE Healthcare (Horten, Norwegen) untersucht. Bei der 7S-Sonde können fundamentale Ultraschallwellen und harmonische Oberwellen angewählt werden.

Für die Ultraschalluntersuchung wurden die Katzen nicht sediert. Die Katzen wurden in rechter und in linker Seitenlage geschallt. Während der echokardiographischen Untersuchung wurde ein Einkanal-EKG mit aufgezeichnet.

Bei allen Patienten wurden das 2D-Bild, Blutflussdoppler-, gepulste Spektraldoppler-, kontinuierliche Doppler- und Gewebedoppleraufnahmen angefertigt. Alle Daten wurden zur späteren Auswertung in einer externen Workstation mit drei kardialen Herzzyklen gespeichert.

4.7.1. Konventionelle 2D-Echokardiographie

Die Katzen wurden nach den Empfehlungen für die transthorakale zweidimensionale Echokardiographie bei Hunden und Katzen des ACVIM geschallt (THOMAS et al., 1993). Das Ultraschallbild wurde zu Anfang der Untersuchung optimiert. Das Herz wurde in der rechten parasternalen Längsachse im Vierkammerblick und mit Darstellung des linksventrikulären Ausflusstraktes, der rechten parasternalen Kurzachse auf Höhe der Pulmonalarterie, der Aortenklappe, der Mitralklappe, der Chordae tendinae, der Papillarmuskeln und des Apex sowie des linksapikalen Vier- und Fünfkammerblickes beurteilt. Subjektiv wurden die Herzwand- und Kammerdimensionen, die myokardiale Kontraktilität, die Semilunar- und Atrioventrikularklappen sowie die Papillarmuskeln in den verschiedenen Schnittebenen beurteilt. In der rechtsparasternalen Kurzachse auf Höhe der Chordae tendinae direkt unterhalb der Mitralklappe wurden die linksventrikulären Dimensionen jeweils in der maximalen Diastole und in der maximalen Systole von einem board-zertifizierten Kardiologen des ACVIM gemessen. Das Verhältnis des Durchmessers von Vorhof zu Aorta wurde in der parasternalen Kurzachse auf Höhe der Herzbasis

nach den Empfehlungen von HANSSON und Mitarbeitern (2002) im B-Bild bestimmt (HANSSON et al., 2002). Zusätzlich wurden in der rechtsparasternalen Längsachse das Septum und die freie Wand in jeweils drei Segmente basal, mittig und apikal eingeteilt und im basalen und mittleren Segment die maximale diastolische Wanddicke ermittelt. Es wurde darauf geachtet, den Papillarmuskel nicht mitzumessen. Diese Messungen wurden auch im linksapikalen Vierkammerblick an den basalen und mittleren Segmenten des Septums und der freien Wand durchgeführt. Es ergaben sich damit insgesamt jeweils drei diastolische Wanddickenmessungen im basalen Septum und der freien Wand sowie jeweils zwei Messungen im mittleren Segment der beiden Wände.

Für die Einteilung der Katzen in die verschiedenen Krankheitsstadien der HCM wurde die maximale diastolische Wanddicke (MaxWDD) aus allen zehn Messungen (der rechtsparasternalen Kurzsachse, der basalen und mittleren Segmente der rechtsparasternalen Längsachse sowie des linksapikalen Vierkammerblickes) sowie die Bestimmung des Verhältnisses des Durchmessers von linkem Atrium (LA) zur Aorta (Ao) herangezogen.

Die Einteilung der Katzen erfolgte in fünf Gruppen:

- **Gesund:** MaxWDD bis 5,49 mm und LA/Ao kleiner 1,50
- **Equivocal:** MaxWDD 5,50 mm bis einschließlich 5,99 mm und LA/Ao kleiner 1,50
- **Mild erkrankt:** MaxWDD 6,00 bis einschließlich 6,49 mm und LA/Ao kleiner 1,50
- **Moderat erkrankt:** MaxWDD 6,50 mm bis einschließlich 6,99 mm und LA/Ao kleiner 1,80 oder MaxWDD 6,00 bis einschließlich 6,49 mm und LA/Ao 1,50 bis einschließlich 1,79
- **Hochgradig erkrankt:** MaxWDD ab 7,00 mm oder MaxWDD ab 6,00 mm und LA/Ao ab 1,80

4.7.2. Blutflussdopplerechokardiographie

Mittels Blutflussdoppler wurden Insuffizienzen und Stenosen an den Atrioventrikularklappen und Semilunarklappen dargestellt. Katzen mit angeborenen kardialen Krankheiten wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Mit dem gepulsten Spektraldoppler wurden das Mitralklappeneinfluss- und Trikuspidalklappeneinflussprofil aufgezeichnet und Insuffizienzen sowie die Aorten- und Pulmonalausflusstraktgeschwindigkeit, welche in der Norm liegen

mussten, gemessen. Das Auftreten von SAM wie auch einer dynamischen rechtsventrikulären Ausflusstraktobstruktion (DRVOTO) führte bei den an HCM erkrankten Katzen nicht zum Ausschluss aus der Studie. Bei der Messung des Mitralklappeneinflussprofils wurde darauf geachtet, dass der Blutfluss parallel zum Schallkopf verlief und somit keine Winkelfehler die Messergebnisse beeinflussten. Gemessen wurden bei den erkrankten Katzen die Maxima der E-, A-, wie auch der EA-Welle sowie die DT und die Steilheit der E- und EA-Welle.

4.7.3. Gewebedopplerechokardiographie

Für die Farbgewebedoppleraufnahmen wurde das 2D-Bild optimiert, um die Myokard- und Endokardgrenzen deutlich zu erkennen. Die Lunge sollte das Herz nicht überlagern. Um möglichst artefaktfreie Bilder aufzunehmen, wurden Frequenz, Kompression, Bildrate und Gain entsprechend angepasst. Der Sektor wurde für Einzelwandaufnahmen so klein wie möglich gewählt, um eine hohe Bildrate zu ermöglichen. Anschließend wurde der Farbgewebedoppler zugeschaltet, der das komplette Graubild überlagerte. Die Pulsrepetitionsfrequenz (PRF) wurde so gewählt, dass gerade kein Aliasing auftrat. Die Bildrate wurde möglichst hoch gewählt, um auch maximale Gewebegeschwindigkeiten und Zeiten erfassen zu können. Die Katzen wurden in linker Seitenlage geschallt. Im linksapikalen Blick wurden jeweils der Vierkammerblick sowie das Septum und die freie Wand in der Einzelwanddarstellung aufgenommen. Hierbei wurde auf eine senkrechte Ausrichtung der Herzwände geachtet, sodass die longitudinale Herzwandbewegung weitestgehend parallel zum Schallstrahl verlief. Zur späteren Offline-Auswertung wurden drei aufeinanderfolgende Herzzyklen aufgezeichnet. Der PW-Gewebedoppler wurde nicht eingesetzt.

5. Offline-Analyse

Die longitudinale Bewegung der linken Wand und des Septums wurde je nach Studie entweder mit der Auswertungssoftware EchoPAC® Q-Analyse oder mit EchoPAC® 2D-Strain der Firma General Electric Company, GE Healthcare (Horten, Norwegen) ausgewertet.

Bei beiden Methoden wurden zu Beginn der Auswertung mittels EchoPAC® Q-Analyse die Zeitmarker gesetzt. Zunächst wurde beurteilt, ob die QRS-Komplexe von der Software richtig erkannt worden sind. Anschließend wurden diese gegebenenfalls manuell korrigiert.

Eine kreisförmige Messzelle, die Region of Interest (ROI), wurde in der Größe von 3 x 3 mm gewählt. Das Septum und die linke Wand wurden in drei gleich große Segmente, Basis, Mitte und Apex, eingeteilt. In der Mitte der drei Segmente wurde jeweils eine ROI platziert. Anschließend wurde die Messzelle getrackt, das heißt, die Messzelle wurde manuell an die Bewegung des Herzmuskels in der Systole und Diastole angepasst. Hierdurch wurde erreicht, dass die ROI sich über den gesamten Herzzyklus im Herzmuskel befand. Die Auswertungssoftware enthält eine automatische Funktion, mit der die ROI der Myokardbewegung in den folgenden Herzzyklen folgen kann. Hierzu wird der Ankerpunkt der ROI manuell in der Enddiastole und Endsystole fixiert. Falls diese automatische Erkennung nicht funktionierte, wurde die ROI auch in den folgenden Herzzyklen manuell korrigiert.

Die drei Segmente in den einzelnen Herzwänden werden als drei farblich kodierte TVI-Kurven angezeigt. Anhand der basalen TVI-Kurve wurden folgende Zeitmarker für das Septum und die linke Wand gesetzt: die Aortenklappenöffnung (AVO), der AVC, die Mitralklappenöffnung (MVO) und der Mitralklappenschluss (MVC).

Die AVO wurde am Nulllinienkreuzungspunkt des aufsteigenden Astes der TVI-Kurve am Beginn der S-Welle unmittelbar nach der R-Zacke im EKG gesetzt. Das EKG wurde im unteren Bereich des Bildes mit angezeigt. Der AVC wurde am Nulllinienkreuzungspunkt des absteigenden Astes der S-Welle am Ende der Systole gesetzt. Zwischen AVC und MVO liegt die IVRT, welche dem Nulllinienkreuzungspunkt des absteigenden Schenkels der S-Welle bis zum Anfang der E-Welle entspricht. Die MVO wurde am Durchgangspunkt der TVI-Kurve durch die Nulllinie zu Beginn der E-Welle gesetzt. Der MVC wurde am Nulllinienkreuzungspunkt des aufsteigenden Astes der A-Welle bzw. EA-Welle nach der P-Welle und vor der R-Zacke im EKG gesetzt (siehe Abbildung 11). Zwischen MVC und AVO liegt die IVCT. Die IVCT entspricht dem Beginn der Q-Zacke im EKG bis zum aufsteigenden Ast der systolischen S-Welle. Für die Bestimmung der Zeitmarker wurde der zeitliche Filter hinsichtlich einer genauen Abgrenzung der Kurven je nach Kurvendarstellung angepasst.

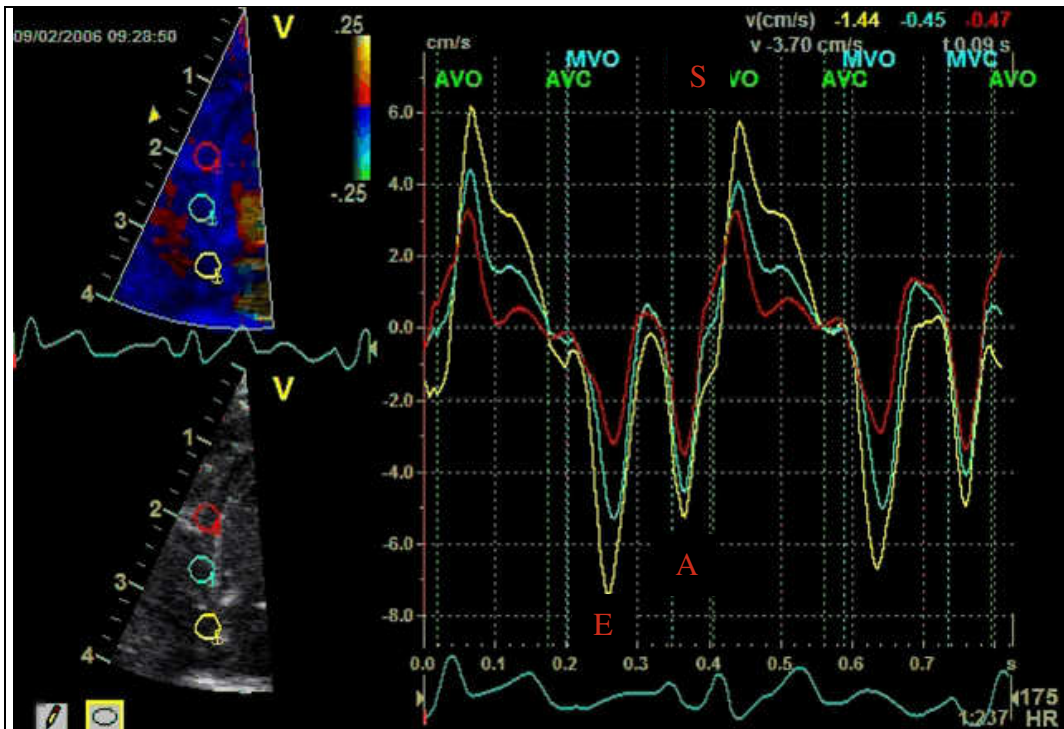


Abbildung 11: Gewebegeschwindigkeitskurve in cm/sec mit EchoPAC® Q-Analyse mit den Zeitmarkern Aortenklappenöffnung (AVO) und Aortenklappenschluss (AVC) sowie Mitralklappenöffnung (MVO) und Mitralklappenschluss (MVC). Das basale Segment ist gelb, das mittlere grün und das apikale rot dargestellt (S: systolische S-Welle, E: frühdiastolische E-Welle, A: spät-diastolische A-Welle).

5.1. Auswertung mit der Software EchoPAC® Q-Analyse

Mittels EchoPAC® Q-Analyse wurden die linke Wand und das Septum in der longitudinalen Bewegung ausgewertet. Alle drei gespeicherten Herzzyklen wurden ausgewertet und der Mittelwert aus den drei Messungen gebildet.

Zur Auswertung der TVI-, Strain- und Strain Rate-Kurven wurden die zeitlichen Filtereinstellungen korrigiert. Diese wurden so gewählt, dass die Kurven nicht zu unruhig erschienen jedoch auch nicht zu viele Informationen verloren gingen. Für die TVI-Kurven wurde wie bei WAGNER (2005) und SCHILLER (2007) ein zeitlicher Filter von 30 ms und bei der Strain und Strain Rate ein zeitlicher Filter von 40 ms gewählt. Die Strainlänge betrug longitudinal 12 mm (WAGNER, 2005; SCHILLER, 2007).

In den basalen, mittleren und apikalen Segmenten erfolgte die Ausmessung der Kurvenmaxima (Peaks) der S-, E-, A- und EA-Wellen der TVI und der Strain Rate sowie der Strain. Des Weiteren wurde von der Strain, dem PSS, der basalen S-Welle der TVI- und Strain Rate-Kurve das zeitliche Auftreten der Kurvenmaxima (TtP) gemessen. Die Kurvenmaxima der systolischen S-, frühdiastolischen E- und spät-diastolischen A- bzw. EA-Welle wurden in allen Segmenten für jede Wand manuell gemessen (siehe Abbildungen 12 und 13).

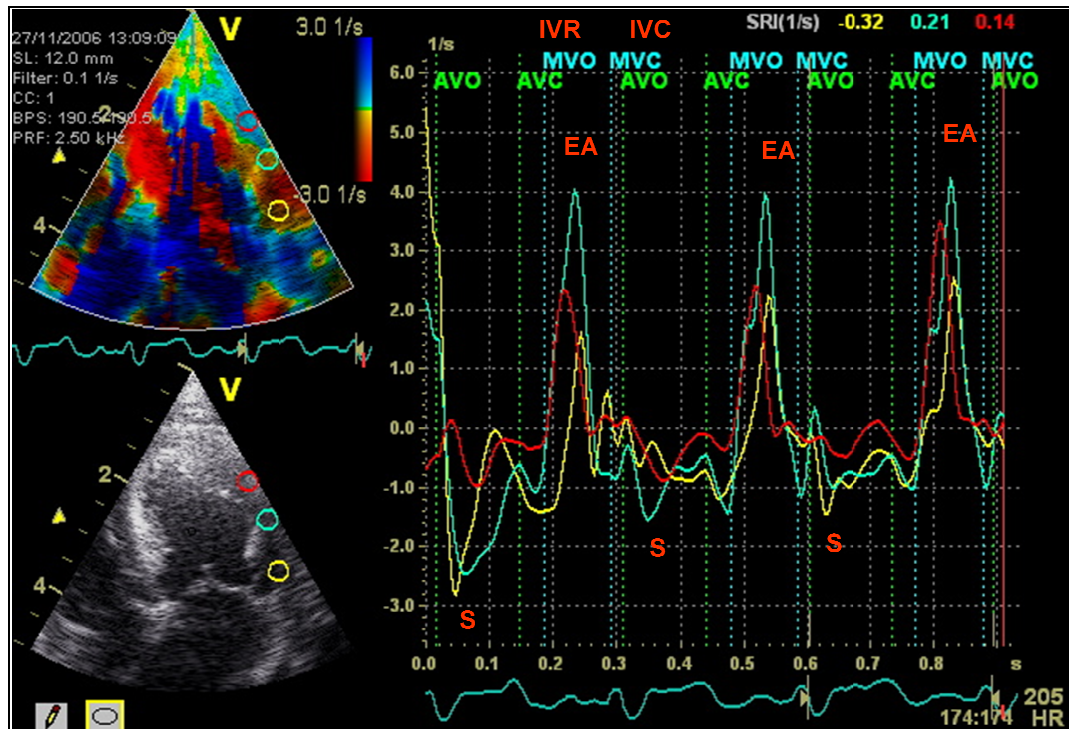


Abbildung 12: Strain Rate-Kurve in 1/sec mit EchoPAC® Q-Analyse (S: systolische S-Welle, EA: verschmolzene frühdiastolische und spätdiastolische EA-Welle, AVO: Aortenklappenöffnung, AVC: Aortenklappenschluss, MVO: Mitralklappenöffnung, MVC: Mitralklappenschluss, IVR: Isovolumische Relaxationszeit, IVC: Isovolumische Kontraktionszeit).

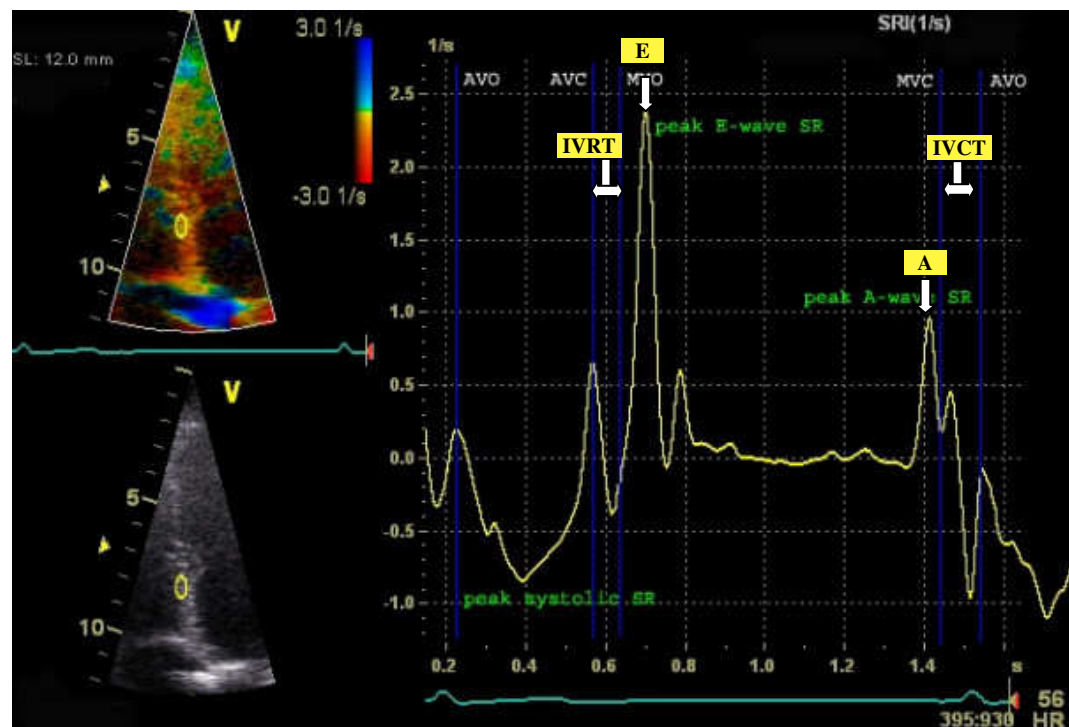


Abbildung 13: Strain Rate-Kurve in 1/sec (E: frühdiastolische Welle, A: spätdiastolische Welle, AVO: Aortenklappenöffnung, AVC: Aortenklappenschluss, MVO: Mitralklappenöffnung, MVC: Mitralklappenschluss, IVRT: Isovolumische Relaxationszeit, IVCT: Isovolumische Kontraktionszeit) (TESKE et al., 2007).

Bei der Darstellung der Wellen der TVI werden entsprechend der Darstellung der Blutflussgeschwindigkeit Bewegungen des Myokards auf den Schallkopf zu

positiv und Bewegungen vom Schallkopf weg negativ dargestellt. Die longitudinale Strain und Strain Rate werden bei einer Verkürzung des Gewebes, also einer Bewegung zweier Punkte aufeinander zu, negativ und bei einer Verlängerung des Gewebes positiv dargestellt. Die Darstellungen der S-, E-, A- und EA-Wellen der Gewebeschwindigkeit verhalten sich demnach entsprechend gegensätzlich zu den Strain Rate-Kurven.

Um die Kurvenmaxima zu identifizieren, wurde auf die zeitliche Korrelation zum EKG sowie zu den Zeitmarkern geachtet. Um die einzelnen Peaks besser gegeneinander abzugrenzen, wurde in manchen Fällen der zeitliche Filter herausgenommen. Im Anschluss an die Identifikation der genauen Kurvenmaxima wurde der Filter für die eigentliche Messung wieder gesetzt.

Das zeitliche Auftreten der Kurvenmaxima wurde von der R-Zacke des mitlaufenden EKGs bis zum Kurvenmaximum gemessen.

Falls es zum Auftreten eines Strain-Driftes kam, bei dem die Kurve nach einem vollständigen kardialen Zyklus nicht zum Nullpunkt zurückkehrt, wurde dieser vor der Messung manuell korrigiert.

Bei einem Auftreten von PSS, also einer myokardialen Kontraktion nach der eigentlichen Systole während der IVRT oder der frühen Diastole (SONG et al., 2003; CHETBOUL et al., 2006a), wurde der maximale PSS-Peak gemessen und separat vermerkt.

Falls keine ausreichende Qualität der Ultraschallbilder gegeben war, wurde das jeweilige Bild aus der Studie ausgeschlossen, sodass nicht zu allen untersuchten Katzen Daten von beiden Wänden vorlagen.

5.2. Auswertung mit der Software EchoPAC® 2D-Strain

Zur Datenauswertung der Studie 2, dem Vergleich der beiden Auswertungsmethoden EchoPAC® Q-Analyse und EchoPAC® 2D-Strain, wurden für EchoPAC® 2D-Strain dieselben Bildschleifen der Gewebedoppleraufnahmen herangezogen wie bei der Auswertung mittels EchoPAC® Q-Analyse.

Für die Auswertung mit der Software EchoPAC® 2D-Strain wurde aus den drei aufgenommenen Herzzyklen derjenige ausgewählt, der die beste Bild- und EKG-Qualität aufwies. Der ausgewählte Herzzyklus wurde automatisch an der Q-Zacke markiert. Falls die Markierung nicht genau an der Q-Zacke lag wurde dies manuell korrigiert. Anschließend wurden die Zeitmarker mittels EchoPAC® Q-Analyse wie in Kapitel 4. beschrieben gesetzt. Da bei der Software EchoPAC®

2D-Strain die verwendeten Filtergrundeinstellungen nicht bekannt waren, wurden die Einstellungen der räumlichen und zeitlichen Filter nicht verändert.

Bei der EchoPAC® 2D-Strain-Analyse können Einzelpunktmessungen und Mittelwertmessungen aus allen Einzelpunkten durchgeführt werden. In Studie 2 wurden nur die Mittelwertmessungen berücksichtigt.

Mit der Auswertungssoftware EchoPAC® 2D-Strain wurden wie bei der EchoPAC® Q-Analyse beschrieben das Septum und die linke Wand in den basalen, mittleren und apikalen Segmenten untersucht. TVI, Strain und Strain Rate wurden in allen Segmenten gemessen.

Bei der EchoPAC® 2D-Strain-Software besteht die Möglichkeit, TVI, Strain und Strain Rate nicht nur auf Grundlage von Gewebedopplerparametern, sondern auch anhand eines Speckle-Tracking-Algorithmus zu bestimmen. Als Speckles werden die im Myokard vorkommenden natürlichen akustischen Marker bezeichnet. Die Software kann diese Pixelverbände erkennen und während der kardialen Bewegung verfolgen und so die Gewebegeschwindigkeit und Verformung berechnen. Aus der Specklebewegung pro Zeiteinheit wird die Gewebegeschwindigkeit berechnet, aus der relativen Bewegung zwischen zwei benachbarten Speckles die Strain und nach der Zeit abgeleitet die Strain Rate. So können die Parameter TVI, Strain und Strain Rate zum einen anhand reiner Graubilddaten (EchoPAC® 2D-Strain-Graubildmethode), welche auf dem Speckle-Algorithmus ohne zugeschalteten Gewebedoppler basieren, gemessen werden. Zum anderen können die Parameter anhand reiner Gewebedopplerdaten (EchoPAC® 2D-Strain-Dopplermethode) und mittels der Kombination der beiden Methoden (EchoPAC® 2D-Strain-Kombimethode), bei der sowohl Speckledaten als auch Dopplerdaten mit in die Auswertung einfließen, ermittelt werden. Bei dieser 2D-Strain Kombimethode werden in dem Datensatz, der Gewebedopplerdaten enthält, die Geschwindigkeiten innerhalb der ROI zunächst winkelkorrigiert und an die bei der EchoPAC® 2D-Strain-Verarbeitung ermittelte tatsächliche Bewegungsrichtung angepasst. Anschließend wird die Qualität der Gewebedoppler- und der Speckledaten bei jedem Punkt innerhalb des ROI anhand der räumlichen Variation um den Punkt herum geschätzt. Für die weitere Bearbeitung wird der Datentyp mit der geringsten Varianz verwendet. Für die Studie 2 wurden die Daten mit der EchoPAC® 2D-Strain-Dopplermethode ausgewertet. Falls einzelne kleine Bereiche der ROI sowohl das Myokard als auch Blut umfassen, hat dies laut Aussage von GE Healthcare nur eine minimale

Auswirkung auf die gemessenen Parameter. Bei der Bearbeitung wird eine spezielle Filterfunktion eingesetzt, mit der sichergestellt wird, dass Blutsignale nur einen minimalen Einfluss haben.

Mittels Tissue Tracking, das bei der EchoPAC® 2D-Strain-Software semiautomatisch erfolgt und auf dem Speckle-Algorithmus basiert, wurden die Endokardgrenzen der jeweiligen Herzwand manuell markiert (siehe Abbildung 14). Für die optimale Graubildrate für diesen Speckle-Algorithmus wird von GE Healthcare das 0,7-fache der Herzfrequenz empfohlen. Eine zu hohe Bildrate hat häufig eine verminderte Zeilendichte zur Folge. Dies kann sich nachteilig auf die Tracking-Qualität auswirken.

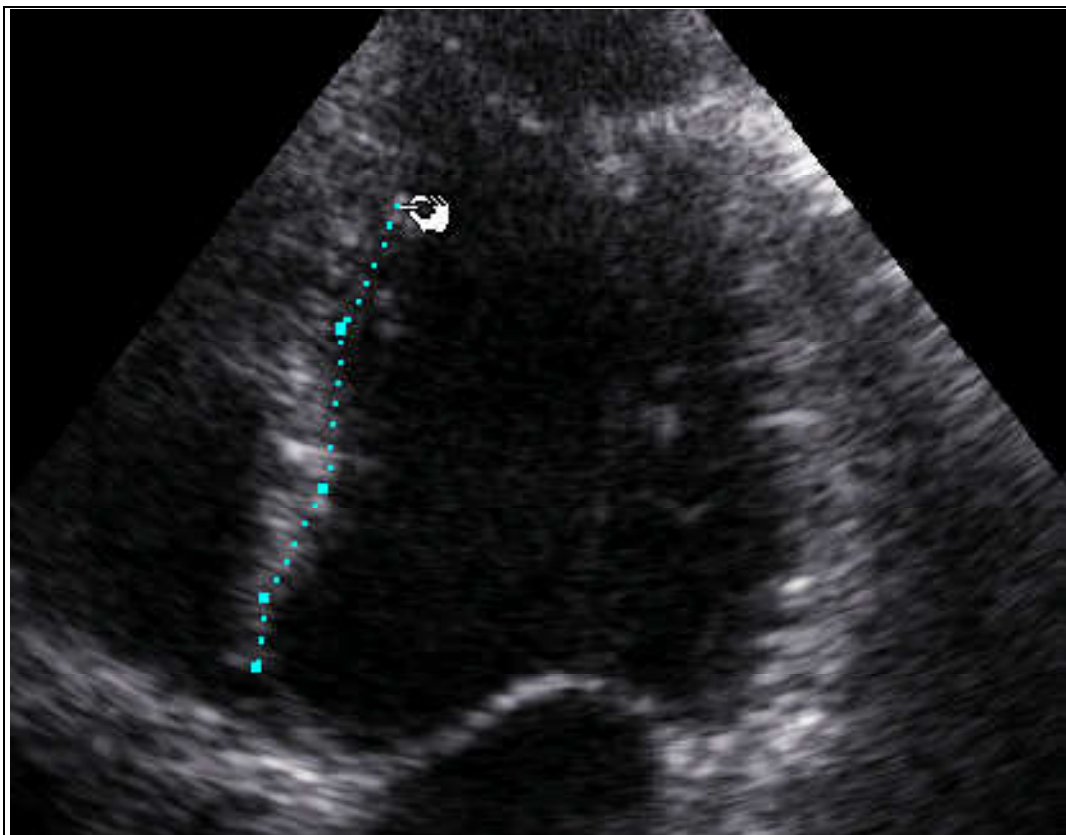


Abbildung 14: Semiautomatisches Tissue Tracking bei der Software EchoPAC® 2D-Strain entlang der Endokardgrenzen des Septums (GE EchoPAC® Handbuch, Seite 331).

Nach dem Tracken wird von der Software automatisch die Herzwand in der gesamten Breite erkannt und diese in das basale, mittlere und apikale Segment eingeteilt. Die von der Software vorgegebene Breite kann manuell an die Herzwanddicke angepasst werden. Die von der Software gesetzten Markierungen der Herzwand folgen der Bewegung der Herzwand über den Herzzyklus (siehe Abbildung 15).

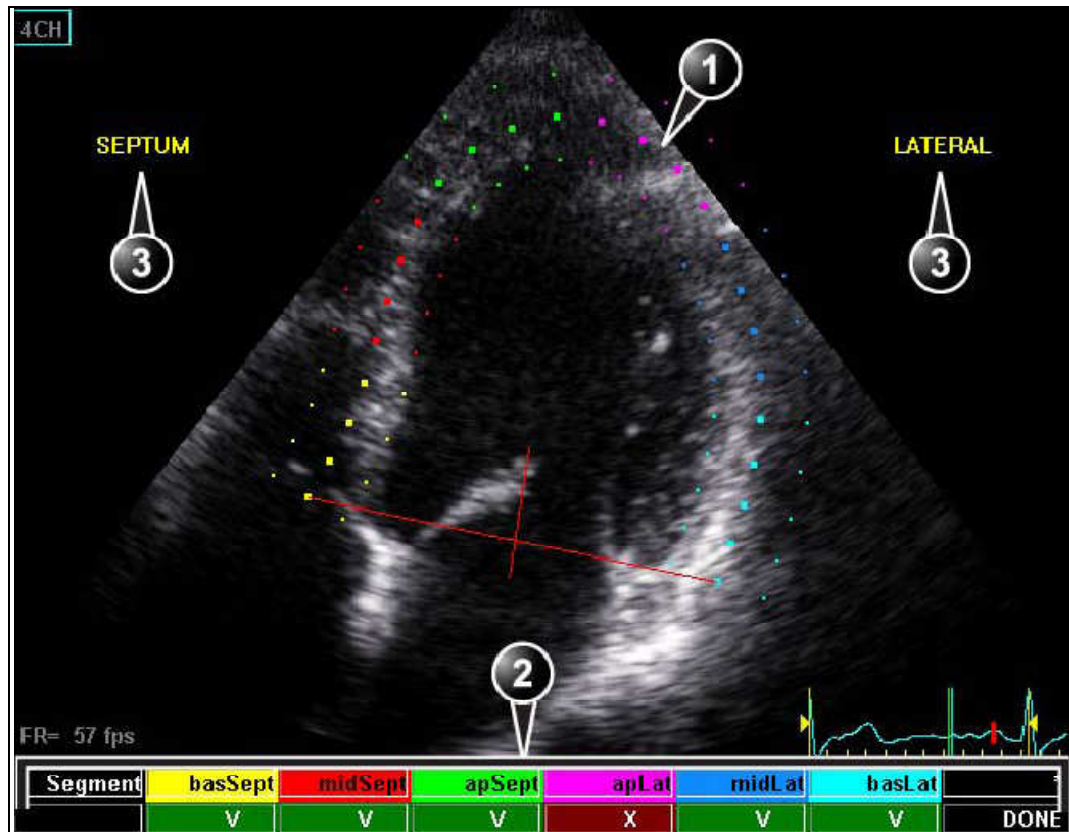


Abbildung 15: Semiautomatisches Tissue Tracking bei der Software EchoPAC® 2D-Strain, die Software teilt das Myokard in drei Segmente ein (1) und bewertet die Qualität der Bilder (2): X = keine gute Qualität des Trackens, V = gute Qualität des Trackens, (3): Septum links, freie Wand rechts (GE EchoPAC® Handbuch Seite 338).

Die Software bewertet die Trackingqualität, die auf Grundlage des Speckle-Algorithmus arbeitet, anhand der Größen V und X. Eine Bewertung mit einem X bedeutet eine von der Software festgestellte als nicht ausreichend gut erkannte Qualität des Trackens. Eine Bewertung mit einem V entspricht einer ausreichenden Qualität des Trackens. Ein neues Tracking wird in diesem Fall angeraten. Falls auch nach mehrfachem Wiederholen des Trackens keine bessere Bewertung der Software gegeben wurde, die Pixel jedoch subjektiv gut den Myokardbewegungen folgten, wurde in seltenen Fällen auch ein X als Trackingqualität akzeptiert. Falls die Speckles nicht der Myokardbewegung folgten und auch keine andere Ultraschallaufnahme ein besseres Specklequalitätsresultat lieferte, wurden das Segment oder die gesamte Herzwand aus der Analyse ausgeschlossen.

Im Anschluss an das Tracking wurden die drei Kurven, die dem basalen, mittleren und apikalen Segment entsprachen, farblich kodiert dargestellt. EchoPAC® 2D-Strain erkennt automatisch die Maxima der Kurven. Falls diese nicht korrekt

positioniert waren wurden die Scheitelpunkte manuell korrigiert (siehe Abbildungen 16–18).

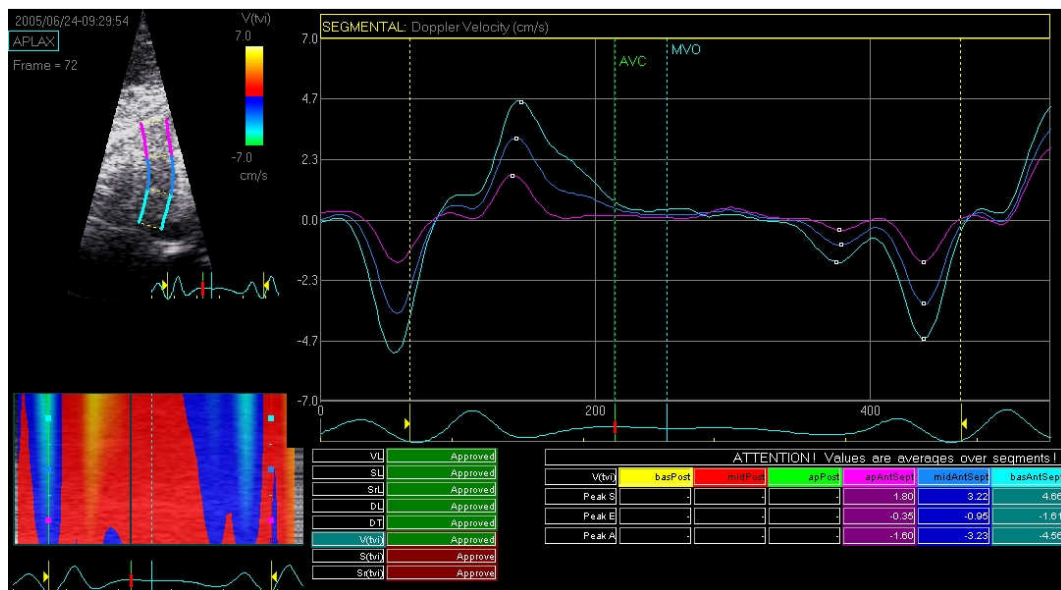


Abbildung 16: Gewebeschwindigkeitskurve in cm/sec mit EchoPAC® 2D Strain mit den Zeitmarkern Aortenklappenschluss (AVC) und Mitralklappenöffnung (MVO). Das basale Segment ist hellblau, das mittlere dunkelblau und das apikale lila dargestellt, vor dem AVC befindet sich die positive systolische Welle und nach dem MVO liegen die negativen frühdiastolischen und spätdiastolischen Wellen.

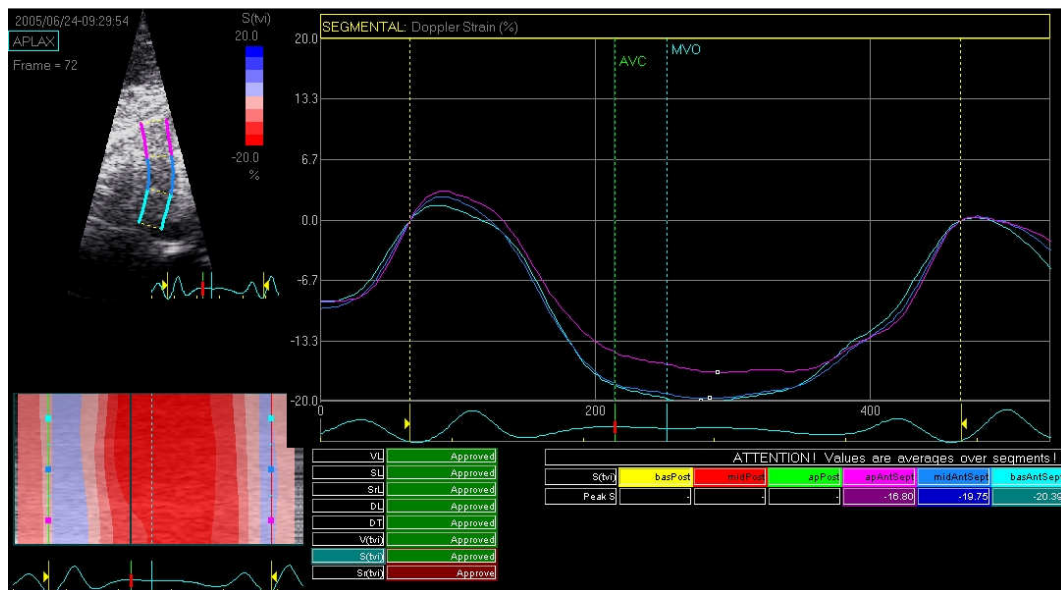


Abbildung 17: Strainkurve in % mit EchoPAC® 2D Strain mit den Zeitmarkern Aortenklappenschluss (AVC) und Mitralklappenöffnung (MVO). Das basale Segment ist hellblau, das mittlere blau und das apikale lila dargestellt.

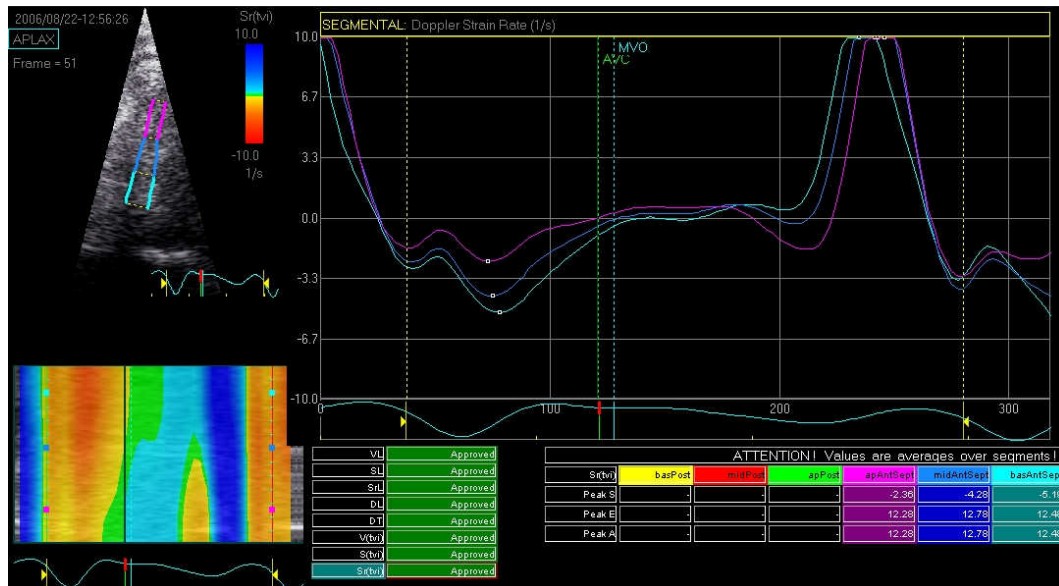


Abbildung 18: Strain Rate-Kurve in 1/sec mit EchoPAC® 2D Strain. Die systolische S-Welle liegt negativ links im Graphen, die verschmolzene frühdiastolische und spätdiastolische EA-Welle positiv rechts im Bild. Das basale Segment ist hellblau, das mittlere blau und das apikale lila dargestellt (AVC: Aortenklappenschluss, MVO: Mitralklappenöffnung).

6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit den Programmen Statistical Package for the Social Science (SPSS®) und MedCalc® Statistical Software. Das Signifikanzniveau wurde bei 0,05 festgelegt.

Alle Daten wurden auf eine Normalverteilung mittels Kolmogorow-Smirnow-Test getestet und Histogramme wurden angefertigt.

6.1. Studie 1

Mittels Bland-Altman-Analyse und Mountain-Plots wurde ein Vergleich zwischen den Ergebnissen der rechtsparasternalen Kurzachsenmessungen und den Ergebnissen der Messungen der rechtsparasternalen Längsachse sowie des linksapikalen Vierkammerblickes durchgeführt. Zudem wurden eine Korrelations- und Regressionsanalyse angefertigt. Eine explorative Datenanalyse wurde durchgeführt, um zu ermitteln, in welcher Ebene am häufigsten die maximale Wanddicke gemessen wurde. Zudem wurde untersucht, wie viele Katzen, die anhand der drei Ebenen in die verschiedenen Krankheitsstadien eingeteilt wurden, bei Einteilung ausschließlich anhand der Messergebnisse der rechtsparasternalen Kurzachse in ein anderes Krankheitsstadium eingeteilt worden wären.

6.2. Studie 2

Der Vergleich der EchoPAC[®] Q-Analyse-Daten und der EchoPAC[®] 2D-Strain-Dopplermethode-Daten erfolgte mittels T-Test für gepaarte Stichproben. Weitergehend wurde ein Bland-Altman-Diagramm erstellt, bei dem die Differenzen der beiden Messmethoden gegen den Mittelwert der beiden Methoden aufgetragen sind.

Beide Methoden wurden in einer vergleichenden receiver operating characteristic-(ROC-)Kurve gegenübergestellt. Zudem wurden eine Korrelations- und Regressionsanalyse durchgeführt.

6.3. Studie 3

Für den Vergleich der einzelnen Gewebedopplerdaten in den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM wurden die Daten mittels der einfaktoriellem Varianzanalyse (ANOVA) getestet. Da die ANOVA eine Varianzhomogenität voraussetzt, wurden alle Daten zuerst mittels Levene-Test auf Varianzhomogenität geprüft. Es wurden keine mehrfach untersuchten Katzen in die Auswertung mit einbezogen. Zeigte die ANOVA einen signifikanten Unterschied, wurde eine Alpha-Adjustierung mittels Bonferroni-Approximation, also ein Bonferroni-Test, durchgeführt.

Des Weiteren wurden die einzelnen Gewebedopplerdaten in den verschiedenen Segmenten mittels einer Korrelationsanalyse und einer linearen Regressionsanalyse auf Beziehungen zu den Wanddicken derselben Segmente überprüft. Es wurde der Pearson'sche Korrelationskoeffizient, der die Stärke und Richtung der linearen Beziehung zwischen den beiden Variablen misst, ermittelt. Zudem wurden die standardisierten Residuen ermittelt. Die Residuen sind die Differenz zwischen dem beobachteten Wert und dem vorhergesagten Wert. Bei den standardisierten Residuen werden die Mittelwerte der Residuen subtrahiert und durch die Standardabweichung der Residuen dividiert.

6.4. Studie 4

Cut-off-Werte wurden mittels interaktivem Punktdiagramm und ROC-Kurven erstellt.

6.5. Studie 5

Das Mitralklappeneinflussprofil wurde wie unter Punkt 6.3. beschrieben in den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM verglichen. Zudem erfolgte ein Vergleich des Mitralklappeneinflussprofils mit den Gewebedopplerdaten der EchoPAC® Q-Analyse. Es wurde eine Korrelations- und Regressionsanalyse durchgeführt.

V. Ergebnisse

Insgesamt wurden 280 Katzen in die Datenauswertung aufgenommen. Die 280 Katzen wurden mit EchoPAC® Q-Analyse und 122 zusätzlich mit EchoPAC® 2D-Strain ausgewertet. Bei den 122 Katzen wurden dieselben Ultraschallaufnahmen mit beiden Softwareprogrammen ausgewertet.

1. Deskriptiver Teil

Im Folgenden ist die deskriptive Statistik der mittels EchoPAC® Q-Analyse ausgewerteten Katzen dargestellt. Diese Studienpopulation wurde in Studie eins, drei, vier und fünf aufgenommen.

1.1. Geschlechts-, Alters- und Gewichtsverteilung

Mit der Software EchoPAC® Q-Analyse wurden Daten von insgesamt 280 Katzen ausgewertet. Von diesen waren 165 Katzen herzgesund. Für die einzelnen HCM-Stadien ergaben sich neun als equivocal, 25 als mild, 39 als moderat und 42 als hochgradig an einer HCM erkrankt eingestufte Katzen.

29 der untersuchten Katzen waren männlich, 135 männlich kastriert, 51 weiblich und 65 weiblich kastriert. Von den an HCM erkrankten Katzen waren 90 männlich und 25 weiblich (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Die Verteilung des Geschlechts in den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM.

| Stadien hypertrophe Kardiomyopathie | Männlich | Weiblich |
|-------------------------------------|----------|----------|
| Gesund | 74 | 91 |
| Equivocal | 6 | 3 |
| Mild | 18 | 7 |
| Moderat | 31 | 8 |
| Hochgradig | 35 | 7 |

Die in die Studie aufgenommenen Katzen waren zwischen fünf Monaten und 20,6 Jahren alt (Mittelwert: 6,9 Jahre, Median 6 Jahre; gesunde Katzen: Mittelwert 4,9 Jahre, Median 3,8 Jahre; an HCM erkrankte Katzen: Mittelwert 9,8 Jahre, Median 10,8 Jahre). Die Verteilung des Alters innerhalb der einzelnen Krankheitsstadien ist in Tabelle 2 dargestellt:

Tabelle 2: Die Verteilung des Alters in Monaten in den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM.

| Stadien hypertrophe Kardiomyopathie | | Median | Mittelwert | Maximum | Minimum |
|-------------------------------------|------------------|--------|------------|---------|---------|
| Equivocal | Alter in Monaten | 121 | 129 | 248 | 40 |
| Mild | Alter in Monaten | 132 | 120 | 215 | 26 |
| Moderat | Alter in Monaten | 128 | 118 | 222 | 18 |
| Hochgradig | Alter in Monaten | 132 | 111 | 183 | 10 |

Untersuchte man mittels ANOVA die Mittelwerte des Alters über die einzelnen Krankheitsstadien, so bestand lediglich zwischen den gesunden Katzen und den Katzen in den einzelnen Krankheitsstadien ein signifikanter Unterschied. Zwischen den einzelnen Krankheitsstadien bestand kein signifikanter Unterschied (siehe Abbildung 19).

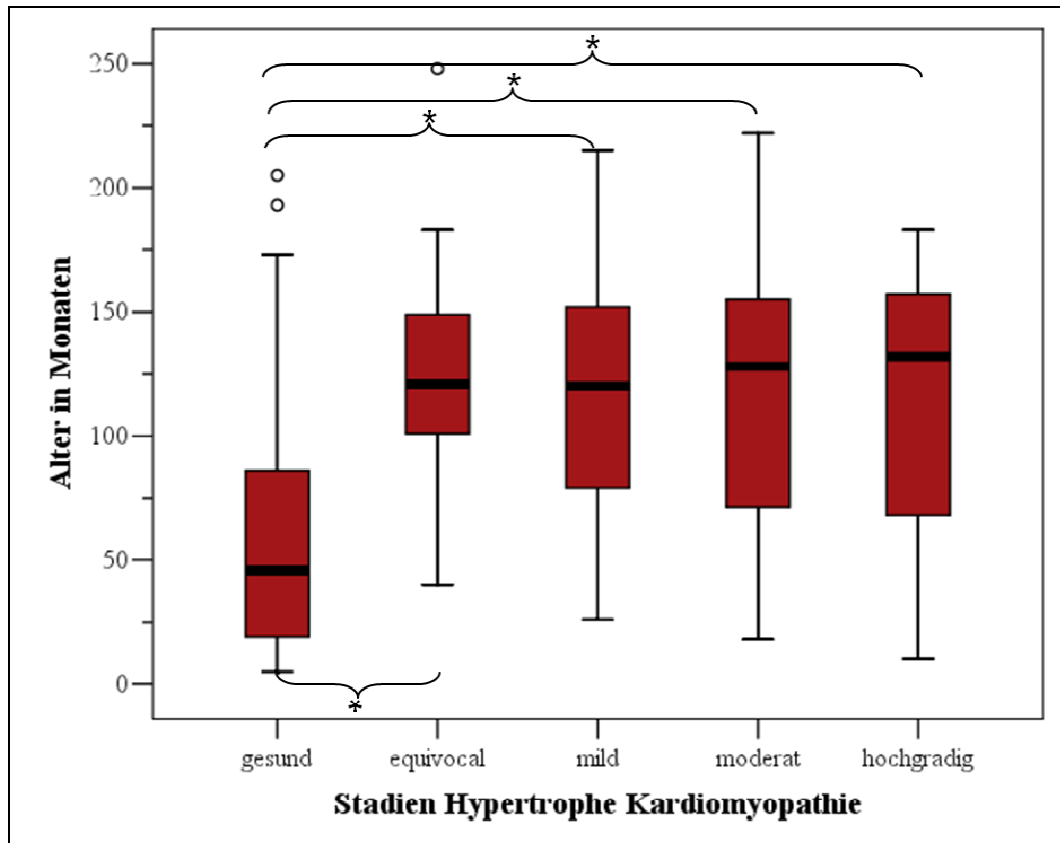


Abbildung 19: Darstellung des Alters in Monaten über die verschiedenen Krankheitsstadien (* = statistisch signifikanter Unterschied).

Das Gewicht der Katzen lag zwischen 2 kg und 8,5 kg (Mittelwert 4,6 kg, Median 4,4 kg). In Tabelle 3 ist die Gewichtsverteilung über die verschiedenen Krankheitsstadien dargestellt:

Tabelle 3: Die Verteilung des Gewichts in Kilogramm in den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM.

| Stadien hypertrophe Kardiomyopathie | | Median | Mittelwert | Maximum | Minimum |
|-------------------------------------|---------|--------|------------|---------|---------|
| Equivocal | Gewicht | 4,21 | 4,92 | 8,4 | 3,7 |
| Mild | Gewicht | 4,50 | 4,71 | 8,5 | 2,6 |
| Moderat | Gewicht | 4,50 | 4,82 | 8,5 | 2,4 |
| Hochgradig | Gewicht | 5,00 | 4,98 | 7,6 | 3,2 |

Die folgenden Katzenrassen waren vertreten:

158 EKH, 56 Maine Coon, 20 Perser, 12 Norwegische Waldkatzen, zwei Angora, eine Norwegische Waldkatze-Mix, zwei Langhaar-Mix, zwei Siam, eine Türkische Kurzhaar, fünf Britisch Kurzhaar, eine Kartäuser, acht Perser-Mix, eine Kurzhaar, eine Maine Coon-Perser-Mix, zwei Sibirische, zwei Heilige Birma, drei Somali, zwei Bengal und eine Türkisch Angora. Bei der Betrachtung der Aufteilung der einzelnen Rassen auf die Krankheitsstadien fällt auf, dass zwar häufiger Maine Coon-Katzen unter den herzgesunden Katzen vertreten waren (29 % der herzgesunden Katzen). Unter den kranken Katzen war jedoch die prozentuale Auftretenshäufigkeit in den einzelnen Stadien ähnlich (zwischen 5 % und 8 %) (siehe Anhang, Tabelle 15).

Für die Auswertung der relativen Häufigkeiten der weiblichen und männlichen Katzen in den einzelnen Rassegruppen wurden die Katzen in folgende Rassegruppen eingeteilt (siehe Tabellen 4 und 5):

Tabelle 4: Einteilung der Katzen in Rassegruppen.

| Rasse | Anzahl |
|----------------------------------|--------|
| Europäische Kurzhaarkatze | 158 |
| Maine Coon | 56 |
| Perser | 20 |
| Norwegische Waldkatze | 12 |
| Andere Katzenrassen & Mischlinge | 34 |

Tabelle 5: Relative Häufigkeiten der männlichen und weiblichen Katzen in den einzelnen Rassegruppen (EKH: Europäische Kurzhaarkatze; Andere: andere Katzenrassen und Mischlinge).

| Geschlecht | Rassegruppe | Prozent (%) |
|------------|-----------------------|-------------|
| Männlich | EKH | 64,81 |
| | Maine Coon | 11,72 |
| | Perser | 7,40 |
| | Norwegische Waldkatze | 3,70 |
| | Andere | 12,34 |
| Weiblich | EKH | 43,96 |
| | Maine Coon | 31,89 |
| | Perser | 6,89 |
| | Norwegische Waldkatze | 5,17 |
| | Andere | 12,06 |

1.2. Weitergehende Befunde und Therapie der untersuchten Katzen

Der Blutdruck lag bei den herzgesunden Katzen bei einem Mittelwert von 124,7 mmHg und einem Median von 130 mmHg. Bei den an HCM erkrankten Katzen lag der Mittelwert bei 131,9 mmHg und der Median bei 140 mmHg.

Der Troponinwert wurde nur bei einem Teil der untersuchten Katzen gemessen. Bei den herzgesunden Katzen lag der Wert unter 0,2 bis unter 0,5 ng/mL. Bei den an HCM erkrankten Katzen befanden sich die Werte zwischen <0,2 ng/mL und 2,35 ng/mL.

Die in Tabelle 6 aufgeführten Medikamente stellen die Therapie zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung dar. Die Therapie kann vom Haustierarzt oder im Anschluss an die kardiologische Untersuchung der Abteilung für Kardiologie der Medizinischen Kleintierklinik verordnet worden sein und kann deswegen von den in der Klinik empfohlenen Medikamenten abweichen.

Tabelle 6: Medikamentelle Therapie der erkrankten Katzen zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung.

| | Stadien hypertrophe Kardiomyopathie | | | |
|--------------------|-------------------------------------|------|---------|------------|
| | equivocal | mild | moderat | hochgradig |
| Furosemid | 0 | 0 | 2 | 22 |
| ACE Hemmer | 2 | 7 | 10 | 23 |
| β-Blocker | 1 | 6 | 11 | 10 |
| Ca-Kanal-Blocker | 1 | 3 | 5 | 3 |
| Fragmin/Heparin | 0 | 0 | 0 | 12 |
| Hydrochlorothiazid | 0 | 0 | 0 | 1 |

Die Größe der Papillarmuskeln wurde subjektiv geschätzt. Fünf der als equivocal eingestuften Katzen hatten grenzwertig vergrößerte Papillarmuskeln, zeigten jedoch keine Hypertrophie der Herzwand.

Katzen mit false tendons, bei denen ausschließlich am Ansatz des Bandes eine Hypertrophie zu beobachten war und bei denen nicht sicher auszuschließen war, dass die gezeigte Hypertrophie alleinig durch das Band verursacht wurde, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Bereits ein kleiner Flüssigkeitssaum im Perikard wurde als Perikarderguss eingestuft, auch wenn er zu keiner Tamponade führte (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Anzahl klinischer und echokardiographischer Untersuchungsbefunde der an einer HCM erkrankten Katzen.

| | Stadien hypertrophe Kardiomyopathie | | | |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|------|---------|------------|
| | equivocal | mild | moderat | hochgradig |
| Prominente Papillarmuskeln | 5 | 15 | 17 | 18 |
| Aortenthrombose | 0 | 0 | 0 | 7 |
| Perikarderguss | 0 | 0 | 0 | 6 |
| Systolic anterior motion | 0 | 13 | 22 | 29 |
| Dynamic right ventricular outflow tract obstruction | 3 | 7 | 14 | 6 |
| False tendons | 3 | 4 | 2 | 1 |
| Endsystolische Kammerobliteration | 0 | 14 | 17 | 15 |
| Arrhythmien | 0 | 3 | 6 | 9 |
| Galopprrhythmus | 0 | 4 | 6 | 5 |
| Lungenödem | 0 | 0 | 0 | 21 |
| Herzgeräusch | 3 | 15 | 26 | 26 |
| Thoraxerguss | 0 | 0 | 0 | 10 |

In Tabelle 8 ist die linksventrikuläre Studie, welche im 2D-Bild gemessen wurde, bei den equivocal bis hochgradig an einer HCM erkrankten Katzen dargestellt:

Tabelle 8: Linksventrikuläre Dimensionen und das Verhältnis von Aorta zu linkem Vorhof gemessen aus dem zweidimensionalen Ultraschallbild der erkrankten Katzen.

| Linksventrikuläre Studie der an einer HCM erkrankten Katzen | | | | |
|-------------------------------------------------------------|---------|---------|------------|--------------------|
| | Minimum | Maximum | Mittelwert | Standardabweichung |
| Verhältnis linkes Atrium zu Aorta | 1,0 | 3,4 | 1,7 | 0,5 |
| Innendurchmesser linker Ventrikel Diastole in mm | 9,5 | 19,5 | 14,0 | 2,2 |
| Wanddicke Septum Systole in mm | 5,6 | 12,4 | 8,4 | 1,3 |
| Innendurchmesser linker Ventrikel Systole in mm | 3,3 | 12,9 | 6,6 | 1,9 |
| Wanddicke linke Wand Systole in mm | 5,7 | 13,1 | 9,9 | 1,4 |
| Verkürzungsfraction in % | 17,2 | 72,8 | 52,6 | 11,1 |
| Wanddicke Septum Diastole in mm | 3,9 | 10,2 | 6,3 | 1,0 |
| Wanddicke linke Wand Diastole in mm | 4,7 | 11,6 | 6,8 | 1,3 |

Neben der oben aufgeführten Studienpopulation wurde in der Studie 2 eine weitere Population untersucht. In diese wurden insgesamt 122 Katzen aufgenommen. 60 Katzen waren herzgesund, acht equivocal, zehn mild, 19 moderat und 25 hochgradig an einer HCM erkrankt. Acht der untersuchten Katzen waren männlich, 64 männlich kastriert, 27 weiblich und 23 weiblich kastriert. Von den an HCM erkrankten Katzen waren 46 männlich und 16 weiblich.

Die Katzen waren zwischen sechs Monaten und 24,3 Jahren alt (Mittelwert 7,9 Jahre, Median 7,9 Jahre; gesunde Katzen: Mittelwert 5,4 Jahre, Median 4,3 Jahre; an HCM erkrankte Katzen: Mittelwert 10,4 Jahre, Median 10,8 Jahre).

Das Gewicht der Katzen lag zwischen 2,0 kg und 8,7 kg (Mittelwert 4,6 kg, Median 4,6 kg).

Die folgenden Rassen waren vertreten:

60 EKH, 33 Maine Coon, neun Perser, elf Norwegische Waldkatzen, zwei Halbangora, eine Norwegische Waldkatze-Mix, ein Langhaar-Mix, eine Türkische Kurzhaar, ein Perser-Mix, eine Sibirische und zwei Heilige Birma.

Bisherige Studien haben bereits die Einflussfaktoren Herzfrequenz, Rasse, Alter, Gewicht und Geschlecht auf die Gewebedopplerparameter beschrieben sowie die Interreader-, Intrareader-, Interobserver- und Intraobserver-Variabilität evaluiert (WAGNER, 2005; SCHILLER, 2007). Da in dieser Studie mit dem gleichen Ultraschallgerät und der gleichen Auswertungssoftware mit denselben Einstellungen gearbeitet wurde, wurden diese Tests nicht erneut durchgeführt.

2. Studie 1

Vergleich von verschiedenen Messfenstern in drei Schnittebenen zur Ermittlung der maximalen diastolischen Wanddicke.

Das Ziel dieser Studie war es, die Schnittebene zu ermitteln, die am häufigsten den maximalen Wert der diastolischen Wanddicke anzeigt. Zur Ermittlung der maximalen diastolischen Wanddicke wurden die Messwerte der rechtsparasternalen Kurzachse, die basalen und mittleren Segmente der rechtsparasternalen Längsachse und des linksapikalen Vierkammerblickes miteinander verglichen. Die Messdaten der rechtsparasternalen Kurzachse, der rechten Längsachse und des linksapikalen Vierkammerblickes wurden, da sich die Messergebnisse im mm-Bereich befanden, nur dann in die Auswertung aufgenommen, wenn die Wandgrenzen eindeutig zu erkennen waren. Vor allem

bei Messungen im linksapikalen Vierkammerblick wurden wegen nicht eindeutig identifizierbaren Wandgrenzen einige Tiere aus der Auswertung ausgeschlossen. Der maximale Wert der diastolischen Wanddicke aus den drei Schnittebenen wurde am häufigsten in der rechtsparasternalen Kurzachse und der rechten Längsachse gemessen. Im linksapikalen Vierkammerblick hingegen wurde selten die maximale Wanddicke gemessen. Falls die maximale diastolische Wanddicke bei einem Patienten in mehr als einem Segment vorkam, wurden bei der Auswertung ggf. mehrere Segmente als maximales Segment mit aufgeführt. Ein Wandsegment wurde bei einer Abweichung von der maximalen diastolischen Wanddicke von 0,1 mm noch als maximal verdickt angesehen (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Prozentuale Häufigkeit der gemessenen maximalen diastolischen Wanddicke in den einzelnen Segmenten.

| | | Rechte Längsachse | Linksapikaler Vierkammerblick | Rechtsparasternale Kurzachse |
|------------|--------|-------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Septum | Basal | 35,0 | 2,5 | 18,3 |
| | Mittig | 15,8 | 4,2 | |
| Linke Wand | Basal | 1,0 | 7,5 | 25,0 |
| | Mittig | 16,6 | 6,6 | |

Eine symmetrische Hypertrophie kam mit 83 % häufiger vor als eine asymmetrische. Die asymmetrische Hypertrophie betraf das Septum mit 11 % und die linke Wand mit 6 %.

Mittels Bland-Altman-Plot und Mountain-Plot wurden weitere Vergleiche der einzelnen Segmente durchgeführt. Betrachtet man die Differenz der maximalen diastolischen Wanddicke gemessen aus der Kurzachse abzüglich des Maximalwerts gemessen aus den basalen und mittleren Segmenten der rechten Längsachse oder dem linksapikalen Vierkammerblick, so ist auch hier ersichtlich, dass ca. 20 – 30 % der Fälle mit der ausschließlichen Kurzachsenmessung unterschätzt werden (negative Werte im Bland-Altman-Plot). Dies bestätigt sich, wenn man von dem Wert der maximalen Kurzachsenmessung den maximalen Wert der beiden Wände aus beiden Längsachsschnitten abzieht. Im Septum befanden sich die häufigsten Ergebnisse innerhalb der 1,96-fachen Standardabweichung. Da bereits kleine Unterschiede der maximalen Wanddicke zu einer anderen Einteilung in die Krankheitsstadien der HCM führen, sind auch kleine Differenzen innerhalb der 1,96-fachen Standardabweichung klinisch bedeutend. Die Messungen aus der rechten Längsachse zeigten eine bessere Übereinstimmung mit den Kurzachsenmessungen als die Messergebnisse aus dem linksapikalen Vierkammerblick. In der linken Wand zeigten Messungen aus dem

linksapikalen Vierkammerblick vereinzelt stärkere Abweichungen in der Differenz zu den Kurzsachsenschnittmessungen als die Werte gemessen in der rechten Längsachse (siehe Abbildungen 20 – 22 und Anhang, Abbildungen 54 – 62).

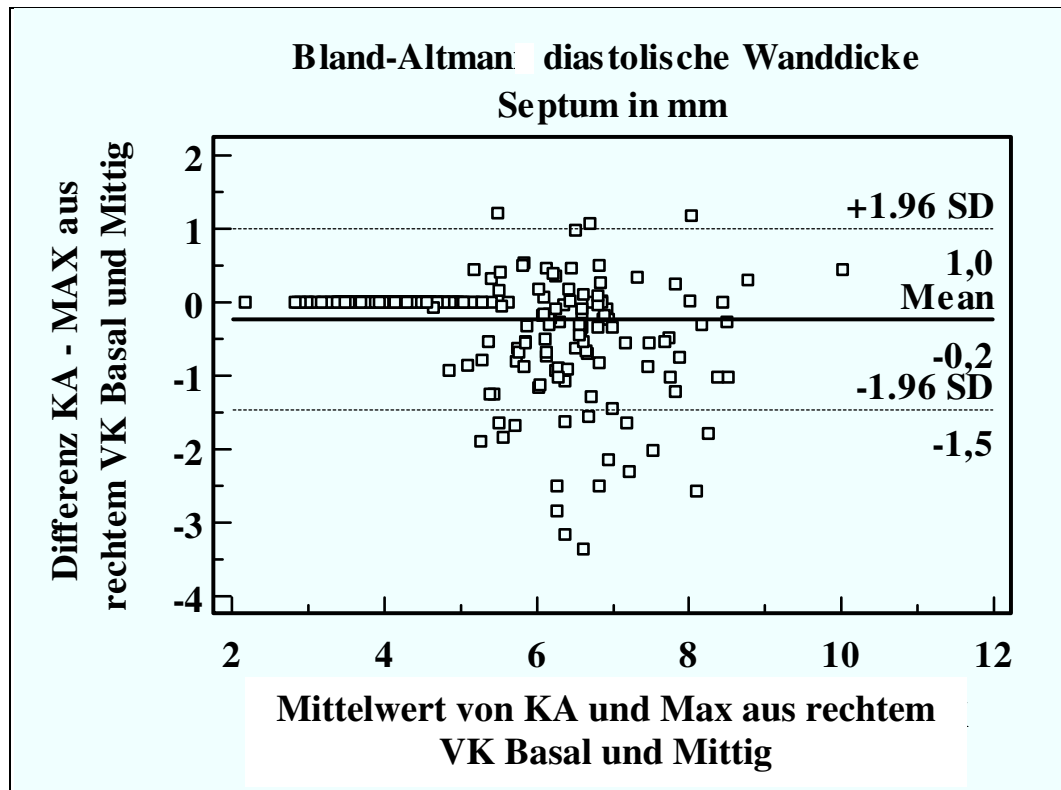


Abbildung 20: Bland-Altman Plot zur Darstellung der Differenzen der Messungen der diastolischen Wanddicke im Septum aus der rechtsparasternalen Kurzsachse (KA) und des Maximalwerts des Septums aus der rechtsparasternalen Längsachse (rechtem VK) basal und mittig (SD = Standardabweichung, Mean = Mittelwert).

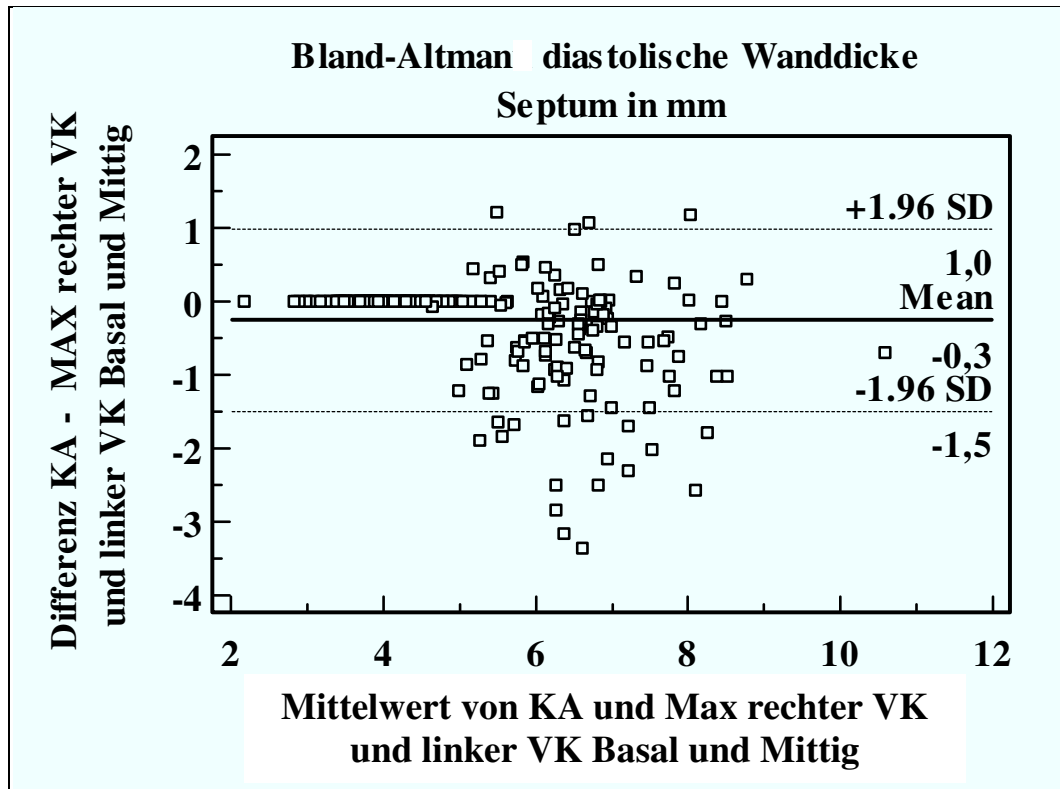


Abbildung 21: Bland-Altman Plot zur Darstellung der Differenzen der Messungen der diastolischen Wanddicke im Septum aus der rechtsparasternalen Kurzachse (KA) und des Maximalwerts des Septums aus der rechtsparasternalen Längsachse (rechter VK) und dem linksapikalen Vierkammerblick (VK) basal und mittig (SD = Standardabweichung, Mean = Mittelwert).

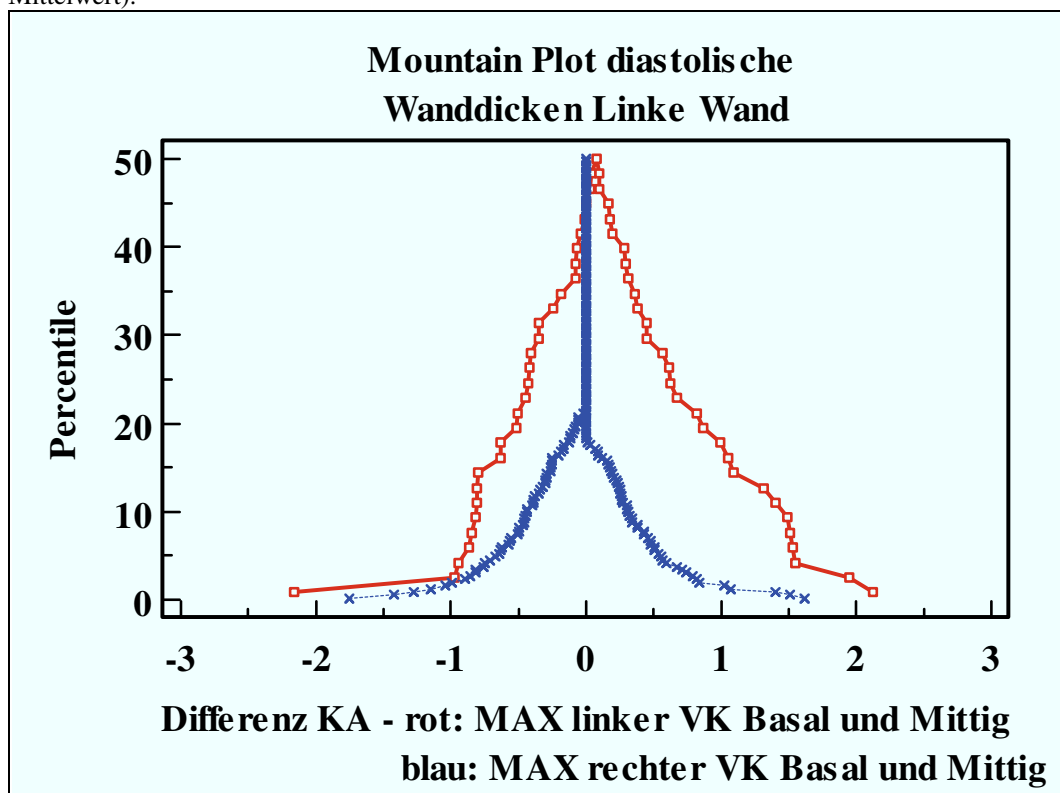


Abbildung 22: Mountainplot zur Darstellung der Perzentile der Differenz der Messung der diastolischen Wanddicke der linken Wand aus der rechtsparasternalen Kurzachse (KA) und des Maximalwerts der linken Wand der rechtsparasternalen Längsachse (rechter VK, blau) basal und mittig sowie des Maximalwerts der linken Wand des linksapikalen Vierkammerblicks (linker VK, rot) basal und mittig.

Im Folgenden ist die Differenz des Maximalwerts der Wandmessungen aus allen drei Schnittebenen abzüglich des Maximalwerts der Wandmessung aus einer Schnittebene dargestellt. Hierdurch wird ersichtlich, welche der drei Schnittebenen sich am besten zur Messung der maximalen Wanddicke eignet. Es wurden zwei Gruppen, mit dem Maximalwert übereinstimmend und nicht übereinstimmend, unterschieden. Dabei wurden die diastolischen Wanddicken mit einer gemessenen Differenz von $\leq 0,1$ mm als übereinstimmend mit dem Maximalwert und Wanddicken mit einer gemessenen Differenz von $>0,1$ mm als nicht übereinstimmend mit dem diastolischen Maximalwert gewertet. Eine Abweichung von 0,1 mm zum diastolischen Maximalwert galt noch als akzeptabel, da diese im Bereich von Messfehlern liegt.

Die größte Übereinstimmung bei beiden Wänden mit dem Maximalwert der jeweiligen Wand ergab sich bei den Messungen in der Kurzachse. Die Messungen der rechten Längsachse zeigten ebenfalls bei Einbezug der basalen und mittleren Segmente der jeweiligen Wand gute Übereinstimmungen mit dem Maximalwert der jeweiligen Wand (71 % Übereinstimmungen der Kurzachse und 90 % Übereinstimmungen der rechten Längsachse basal und mittig mit der maximalen Wanddicke des Septums; 80 % Übereinstimmungen der Kurzachse und 80 % Übereinstimmungen der rechten Längsachse basal und mittig mit der maximalen Wanddicke der linken Wand). Der linksapikale Vierkammerblick zeigte die größten Abweichungen.

Im linksapikalen Vierkammerblick zeigten die Messungen im basalen und mittleren Segment des Septums gegenüber einer Messung lediglich des basalen Segments des Septums nur geringfügig bessere Übereinstimmungen mit dem Maximalwert des Septums. In der linken Wand im linksapikalen Vierkammerblick hingegen zeigten sich bei Einbezug des mittleren Segments geringfügig mehr Übereinstimmungen mit den Messungen des Maximalwerts als bei Einbezug lediglich des basalen Segments.

Anders verhielt es sich in der rechten Längsachse im Septum. Die Übereinstimmung mit dem gemessenen Maximalwert war bei Einbezug des basalen und mittleren Septumanteils wesentlich größer als bei Messung lediglich des basalen Septums. In der linken Wand gemessen aus der rechten Längsachse zeigte sich bei Einbezug der Messung des mittleren Segments dieses zwar der Messung lediglich des basalen Segments überlegen, jedoch war der Unterschied

zwischen beiden nur gering (siehe Abbildung 23 und Anhang, Abbildungen 63 – 66).

Um eine diastolische maximale Wanddicke bei einer Katze verlässlich festzustellen, ist die Messung aus allen drei Schnittebenen am besten geeignet. Falls dies zeitlich nicht möglich ist, so empfiehlt sich die Messung aus der Kurzachse sowie auch aus der rechten Längsachse basal und mittig.

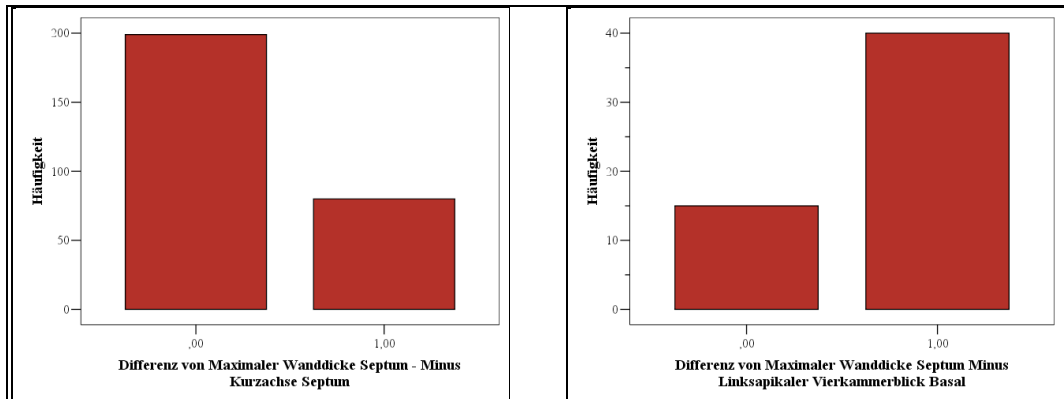


Abbildung 23: Differenzen zur maximalen diastolischen Wanddicke (stimmt überein mit dem diastolischen Maximalwert: ,00; stimmt nicht überein mit dem diastolischen Maximalwert: 1,00; dabei ist ,00: Differenz $\leq 0,1$ und 1,00: Differenz $> 0,1$)

links: Darstellung der Differenz von maximaler diastolischer Wanddicke des Septums und der Wanddicke des Septums gemessen in der parasternalen Kurzachse,

rechts: Darstellung der Differenz von maximaler diastolischer Wanddicke des Septums und der Wanddicke des Septums gemessen im linksapikalen Vierkammerblick basal.

Zieht man an Stelle der maximalen Wanddickenmessung aus allen drei Ebenen basal und mittig nur die maximale Kurzachsenmessung zur HCM-Stadieneinteilung der untersuchten Katzen heran, so würden 28 der an HCM erkrankten Katzen in ein anderes HCM-Krankheitsstadium eingeteilt. Zum besseren Vergleich wurde in letztgenanntem Fall zur HCM-Stadieneinteilung ausschließlich die maximale Wanddicke und nicht wie in den anderen Studien der vorliegenden Arbeit das Verhältnis von linkem Vorhof zur Aorta mit einbezogen (siehe Anhang, Abbildung 67).

3. Studie 2

Vergleich der Auswertungsprogramme EchoPAC[®] Q-Analyse und EchoPAC[®] 2D-Strain bei Katzen mit einer HCM

Die Studienpopulation für den Vergleich der Auswertungsprogramme EchoPAC[®] Q-Analyse und EchoPAC[®] 2D-Strain bei Katzen mit einer HCM setzte sich aus 122 Tieren zusammen. Die Daten der Auswertungssoftware EchoPAC[®] 2D-Strain wurden ausschließlich aufgrund von Dopplerdaten und nicht aufgrund des Speckle-Algorithmus bestimmt.

Der wichtigste Unterscheidungspunkt zwischen den beiden Auswertungsprogrammen EchoPAC® Q-Analyse und EchoPAC® 2D-Strain-Dopplermethode ist bereits in der Offline-Analyse zu erkennen. Das semiautomatische Tracken bei EchoPAC® 2D-Strain setzt eine sehr gute Bildqualität voraus. Die EchoPAC® 2D-Strain-Software hat das Tracken sehr häufig, vor allem bei erkrankten Katzen, als qualitativ nicht ausreichend abgelehnt. Rein optisch war bereits zu erkennen, dass die ROI nicht der Herzbewegung folgten. Dies führte zu einem Ausschluss einer großen Anzahl von Segmenten und Herzwänden bei dem Programm EchoPAC® 2D-Strain.

In der folgenden Untersuchung wurden beide Methoden mittels gepaartem T-Test und 95 % Konfidenzintervall auf Mittelwertunterschiede untersucht. Die Korrelation beider Mittelwerte ist in Tabelle 10 dargestellt. Die TVI zeigte eine gute Korrelation zwischen beiden Methoden. Die Strain und Strain Rate zeigten überwiegend eine mäßige Korrelation. Die Korrelation sowie die ANOVA der linearen Regression waren bis auf die drei folgende Werte der linken Wand signifikant: Strain Rate der E-Welle apikal, Strain Rate der A-Welle apikal und TVI der EA-Welle basal. Das bedeutet, dass sich die gefundenen Zusammenhänge bis auf diese drei Wellen verallgemeinern lassen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit <0,05.

Tabelle 10: Korrelation der Gewebedopplerparameter von Messungen mit EchoPAC® Q-Analyse und EchoPAC® 2D-Strain (TVI: Gewebegeschwindigkeit, SR: Strain Rate, SE: Septum, L: linke Wand, S: systolische Welle, E: frühdiastolische Welle, A: spätdiastolische Welle, EA: verschmolzene diastolische Welle).

| Gewebedopplerparameter | Korrelation < 0,2 | | Korrelation > 0,2 und < 0,3 | | Korrelation > 0,3 und < 0,4 | | Korrelation > 0,4 und < 0,5 | | Korrelation > 0,5 und < 0,6 | | Korrelation > 0,6 und < 0,7 | | Korrelation > 0,7 und < 0,8 | | Korrelation > 0,8 und < 0,9 | | Korrelation > 0,9 und < 1 | | |
|------------------------|-------------------|---|-----------------------------|---|-----------------------------|---|-----------------------------|---|-----------------------------|---|-----------------------------|---|-----------------------------|---|-----------------------------|---|---------------------------|---|--|
| | SE | L | SE | L | SE | L | SE | L | SE | L | SE | L | SE | L | SE | L | SE | L | |
| S (TVI) | | | | | | | | | | | | | | 1 | 3 | 2 | | | |
| E (TVI) | | | | | | | | | | | | | | | 2 | | 1 | 3 | |
| A (TVI) | | | | | | | | | | | 2 | 1 | 1 | 1 | | | 1 | | |
| EA (TVI) | | 1 | | | | | | | 1 | | 1 | | | 2 | 1 | | | | |
| Strain | | | | | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | | | | | | | | | | |
| S (SR) | | | 1 | | 2 | 1 | | 2 | | | | | | | | | | | |
| E (SR) | | | | | 1 | | | 2 | 1 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| A (SR) | | | | | | 1 | 2 | 1 | | 1 | | | 1 | | | | | | |
| EA (SR) | | | | | 1 | | 2 | 1 | | 1 | | | | 1 | | | | | |

Der gepaarte T-Test ergab in jeweils 16 Fällen einen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Auswertungsmethoden. In jeweils elf Fällen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (siehe Anhang, Tabelle 16).

Mittels Bland-Altman-Analyse wurden die Differenzen der Gewebedopplerparameterwerte der beiden Auswertungsprogramme untersucht. In den meisten Fällen lagen die Ergebnisse innerhalb der 1,96-fachen Standardabweichung. Es gab jedoch auch starke Ausreißer. Einige der Ausreißer kamen dadurch zustande, dass bei einem Segment z. B. eine positive Strain-Welle bei einem der beiden Auswertungsprogramme nicht jedoch bei dem anderen Programm auftrat (siehe Abbildungen 24 und 25 und Anhang, Abbildungen 68 und 69).

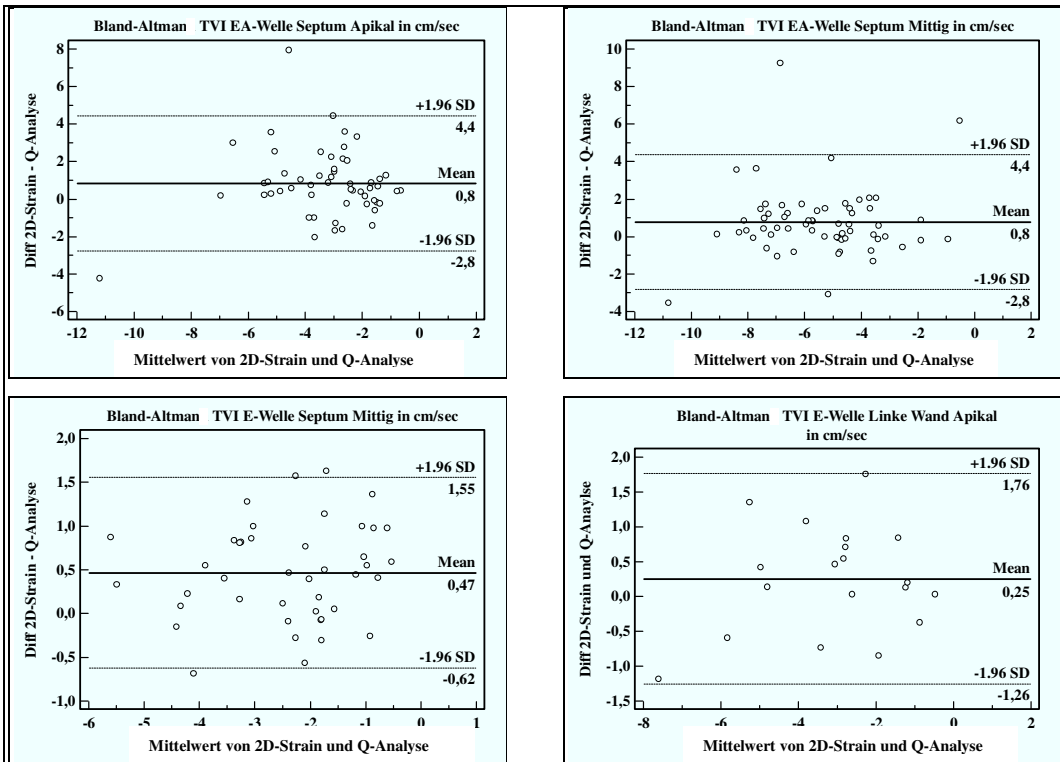


Abbildung 24: Bland-Altman Plots zur Darstellung der Differenzen der Messungen der Gewebegeschwindigkeit (TVI) mittels der Auswertungsprogramme EchoPAC® 2D-Strain und EchoPAC® Q-Analyse (SD = Standardabweichung, Mean = Mittelwert)

oben links: Verschmolzenen EA-Welle im apikalen Septum,

oben rechts: Verschmolzenen EA-Welle in der Mitte des Septums,

unten links: Frühdiastolische E-Welle in der Mitte des Septums,

unten rechts: Frühdiastolische E-Welle in der apikalen linken Wand.

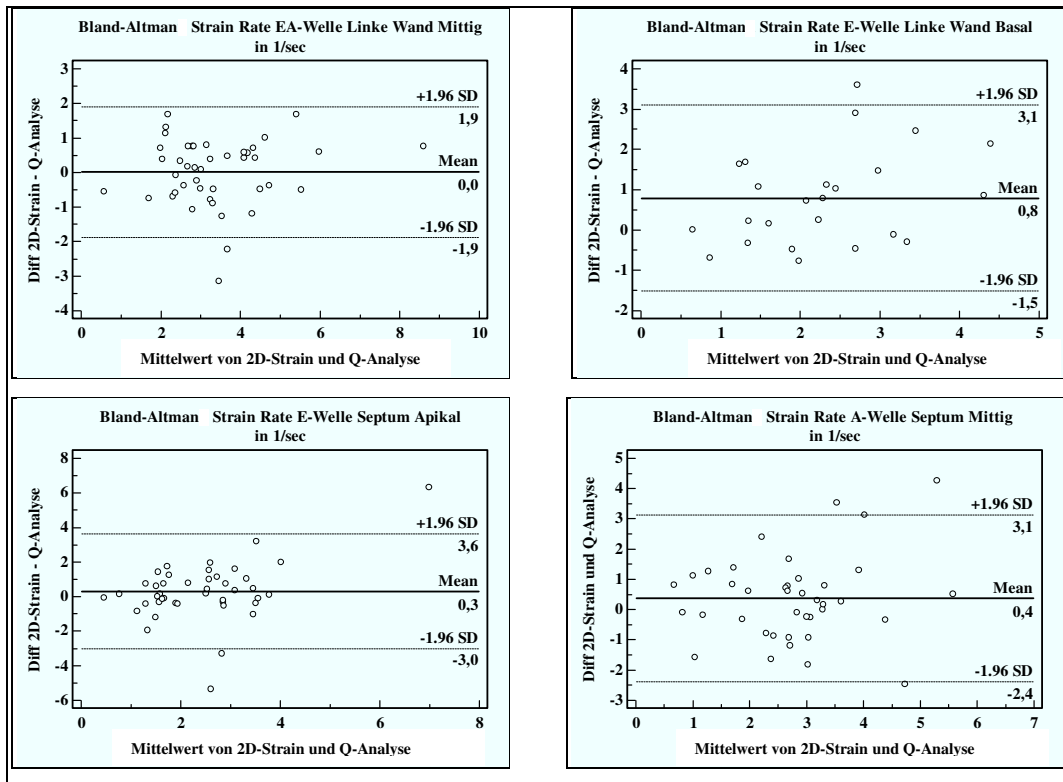


Abbildung 25: Bland-Altman Plots zur Darstellung der Differenzen der Messungen der Strain Rate mittels der Auswertungsprogramme EchoPAC® 2D-Strain und EchoPAC® Q-Analyse (SD = Standardabweichung, Mean = Mittelwert)

oben links: Verschmolzene EA-Welle in der Mitte der linken Wand,

oben rechts: Frühdiastolische E-Welle in der basalen linken Wand,

unten links: Frühdiastolische E-Welle im apikalen Septum,

unten rechts: Spätdiastolische A-Welle in der Mitte des Septums.

Die beiden Methoden wurden mittels ROC-Kurven verglichen. Hierfür wurden die Katzen in gesunde und kranke Tiere eingeteilt unter Ausschluss der Katzen, die in das Stadium equivocal fielen. Die EchoPAC® Q-Analyse zeigte in den meisten Fällen eine etwas größere area under the curve als die EchoPAC® 2D-Strain-Methode (siehe Anhang, Abbildung 70).

Aufgrund der beschriebenen wesentlich schlechteren Trackingqualität des Programms EchoPAC® 2D-Strain im Gegensatz zur EchoPAC® Q-Analyse, und dem daraus resultierenden Ausschluss einer großen Anzahl von Herzwänden, ist die klinische Anwendbarkeit dieser Methode für den Einsatz bei an HCM erkrankten Katzen zumindest zum jetzigen Softwarestand begrenzt.

4. Studie 3

Vergleich der mittels EchoPAC® Q-Analyse ausgewerteten Gewebedopplerdaten in den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM

Im Folgenden werden die Unterschiede zwischen den mit dem Programm EchoPAC® Q-Analyse ausgewerteten Gewebedopplerparameter in den

verschiedenen Krankheitsstadien der HCM dargestellt. Zunächst werden die diastolischen Parameter dargestellt, anschließend die systolischen. Eine Katze zeigte in der linken Wand in allen Wellen ein genau entgegengesetztes Bewegungsmuster der Herzwand. Diese Katze wurde aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen. Zudem wurden eine Korrelations- und Regressionsanalyse der verschiedenen Gewebedopplerparameter mit den im gleichen Segment gemessenen Wanddicken durchgeführt.

Alle systolischen und diastolischen Gewebedopplerparameter werden im Verlauf der verschiedenen HCM-Krankheitsstadien dargestellt. Wiesen die Messergebnisse einer Wand oder eines Segments nicht die geforderte Qualität auf, wurden diese aus der Datenauswertung ausgeschlossen. Da die TVI von basal nach apikal einen Geschwindigkeitsgradienten aufweist und auch mittels gepaartem T-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Segmenten in dieser Studie nachgewiesen wurde, wurde für die TVI ein Einzelsegmentvergleich angegeben. Bei den Messungen der Strain wurde kein Mittelwertunterschied zwischen den drei Segmenten gefunden und bei den Messungen der Strain Rate nur in zwei Fällen, sodass die Werte der Strain und Strain Rate als Globalwerte über das basale, mittlere und apikale Segment angegeben werden.

Da nach WAGNER (2005) ein signifikanter Unterschied zwischen singulären E-Wellen und verschmolzenen EA-Wellen besteht, wurden diese getrennt ausgewertet (WAGNER, 2005). Bei den Messungen der TVI-, Strain- oder Strain Rate-Welle gibt das jeweilige Vorzeichen definitionsgemäß die Bewegungsrichtung an. Im Folgenden werden, wenn im Text allgemein von Zu- oder Abnahmen gesprochen wird, lediglich die betragsmäßigen Werte angegeben. Demnach wird bei einer Veränderung von -15 cm/s auf -8 cm/s von einer Abnahme gesprochen.

4.1. Gewebegeschwindigkeit

Bei der frühdiastolischen E-Welle konnte mit zunehmendem Krankheitsstadium eine Abnahme der Geschwindigkeit gemessen werden. Ein signifikanter Unterschied bestand immer zwischen den gesunden und den moderat sowie hochgradig erkrankten Tieren. Im Septum zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen HCM-Krankheitsstadien häufiger als in der freien Wand. Die häufigsten signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Stadien zeigten sich basal, weniger mittig und noch weniger apikal. Zwischen den

gesunden und den fraglich erkrankten Katzen wurden keine signifikanten Unterschiede gemessen. Zwischen den gesund und mild erkrankten Tieren konnten in den basalen wie auch mittleren Segmenten signifikante Unterschiede gefunden werden (Beispiel E-Welle Septum basal, siehe Abbildung 26).

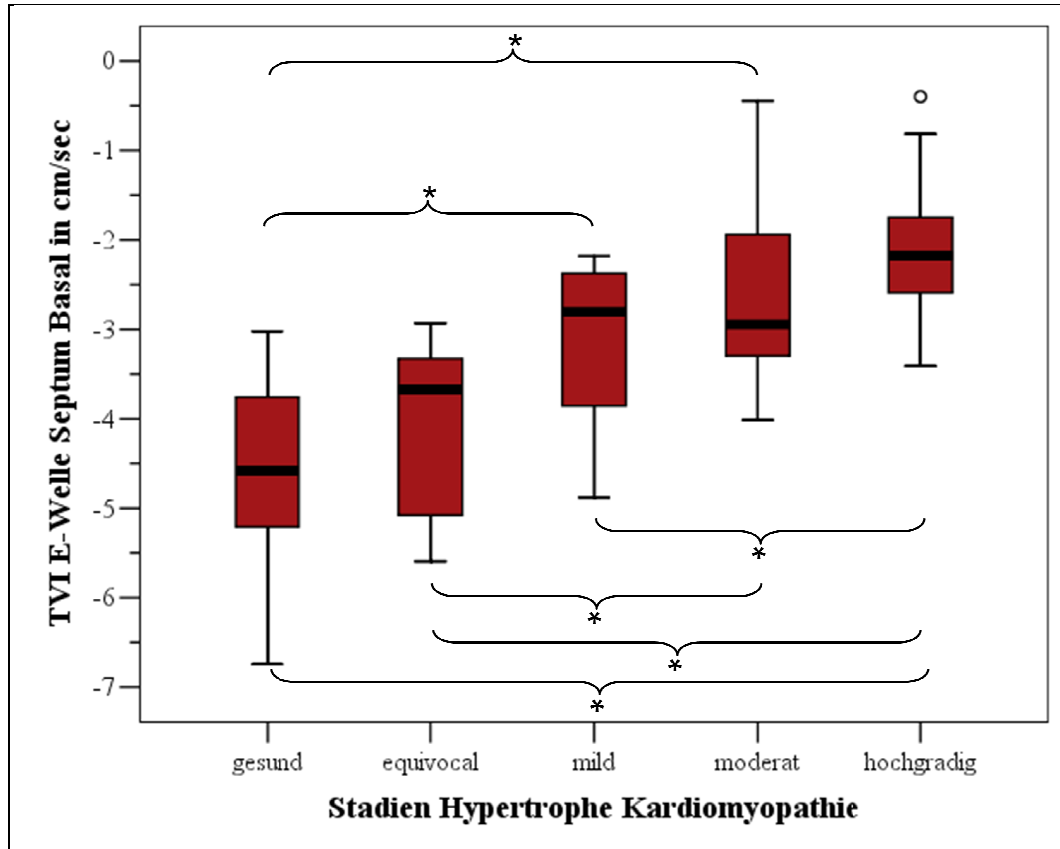


Abbildung 26: Darstellung der Gewebegeschwindigkeit (TVI) der frühdiastolischen E-Welle gemessen im basalen Septum in Abhängigkeit von den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM (* = statistisch signifikanter Unterschied).

Die Geschwindigkeit der spätdiastolischen A-Welle zeigte bei an HCM erkrankten Katzen gegenüber den gesunden Katzen in den meisten Segmenten zunächst einen Anstieg mit zunehmendem Krankheitsstadium, um bei den moderat bis hochgradig erkrankten Tieren wieder abzufallen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen traten jedoch selten und dies lediglich zwischen den gesunden und moderat bzw. hochgradig erkrankten Katzen auf (Beispiel TVI A-Welle Septum mittig, siehe Abbildung 27).

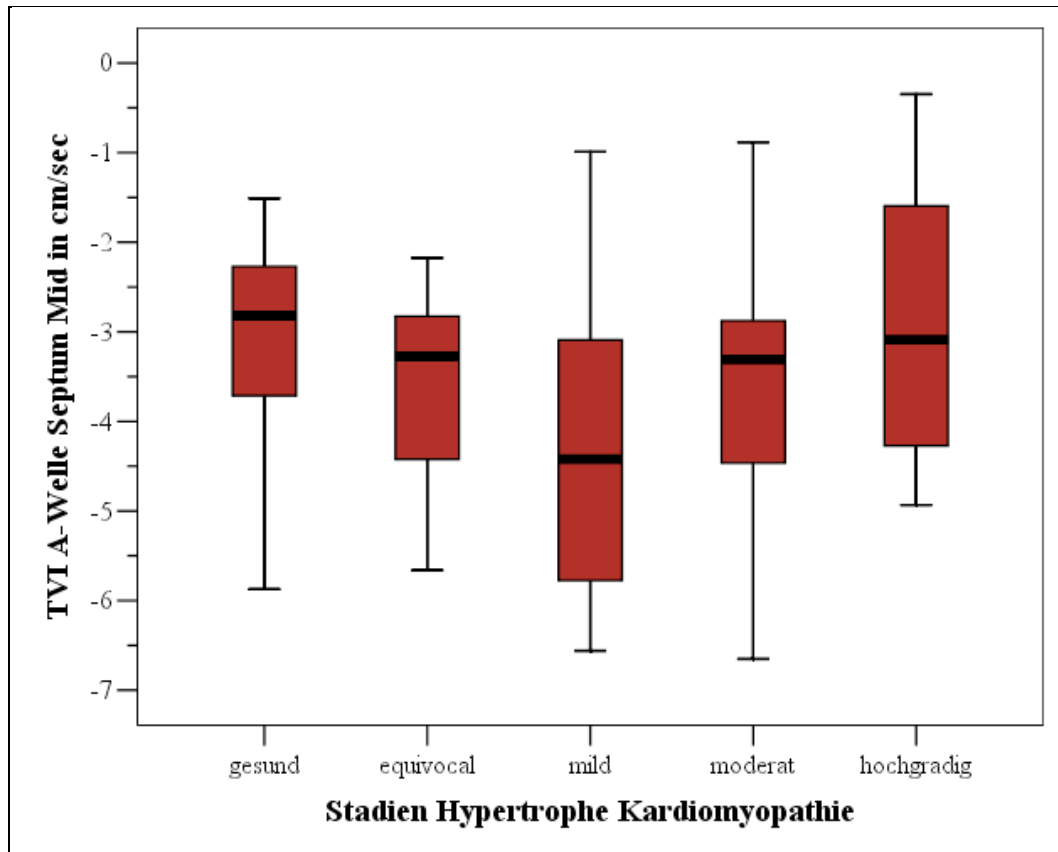


Abbildung 27: Darstellung der Gewebegeschwindigkeit (TVI) der spätdiastolischen A-Welle gemessen im Septum mittig in Abhängigkeit von den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM.

Im Septum traten bei der TVI in 61 % der Fälle verschmolzene EA-Wellen und in 39 % singuläre E-Wellen auf. In der freien Wand zeigten sich in 74 % der Messungen verschmolzene EA-Wellen und in 26 % singuläre E-Wellen. Je fortgeschrittener das HCM-Krankheitsstadium desto häufiger traten verschmolzene EA-Wellen auf. So zeigten sich bei nur 33 % der equivocal erkrankten Katzen verschmolzene EA-Wellen. Bei den moderat und hochgradig erkrankten Katzen lag der Anteil bei 65 %. Die verschmolzene EA-Welle veränderte sich entweder bis zum milden Stadium nicht oder zeigte eine Tendenz zu höheren Werten, nahm dann aber zum hochgradigen Stadium ab. Zwischen gesunden und hochgradig erkrankten Tieren bestand immer ein signifikanter Unterschied. Zwischen den Katzen in den verschiedenen Krankheitsstadien und den hochgradig erkrankten Tieren konnte meist ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Beispiel TVI EA-Welle Septum basal, siehe Abbildung 28). Zudem konnten signifikante Mittelwertunterschiede zwischen singulären E-Wellen zu verschmolzenen EA-Wellen festgestellt werden.

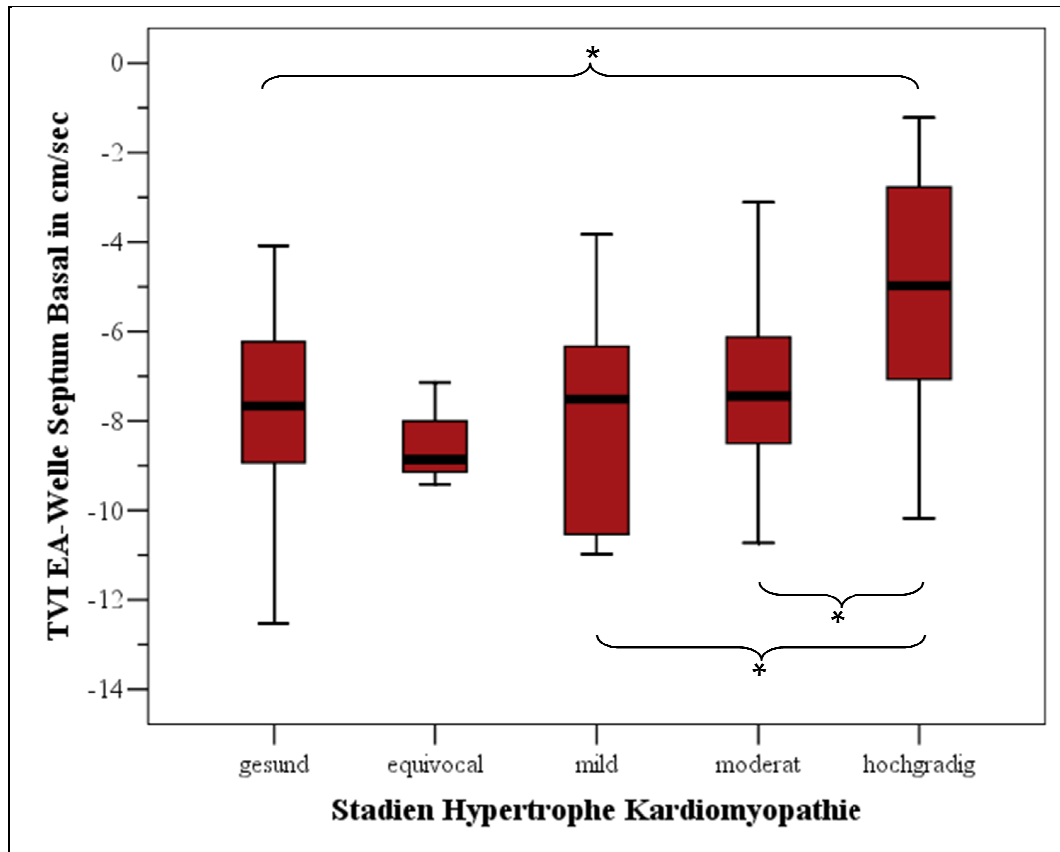


Abbildung 28: Darstellung der Gewebegeschwindigkeit (TVI) der verschmolzenen EA-Welle gemessen im basalen Septum in Abhängigkeit von den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM (* = statistisch signifikanter Unterschied).

Die systolische S-Welle zeigte die Tendenz, mit zunehmendem HCM-Krankheitsstadium abzunehmen. Signifikante Unterschiede konnten zwischen den gesunden und moderat sowie gesunden und hochgradig erkrankten Katzen gefunden werden. Zwischen den anderen Gruppen bestanden vor allem basal signifikante Unterschiede. Bei zwei Katzen wurde eine negative S-Welle in der linken Wand gemessen. Diese wurden aus der Auswertung ausgeschlossen.

4.2. Strain

Die Strain zeigte in beiden Wänden und über alle Segmente eine Abnahme mit zunehmendem HCM-Krankheitsstadium. Signifikante Unterschiede wurden zwischen den gesunden Katzen und den erkrankten Katzen in allen HCM-Krankheitsstadien, auch den als equivocal eingestuften Katzen, festgestellt (Beispiel Strain linke Wand, siehe Abbildung 29). Bereits mild erkrankte Katzen zeigten eine signifikante Abnahme der Strain. Katzen mit einer positiven Strain wurden aus der Auswertung ausgeschlossen.

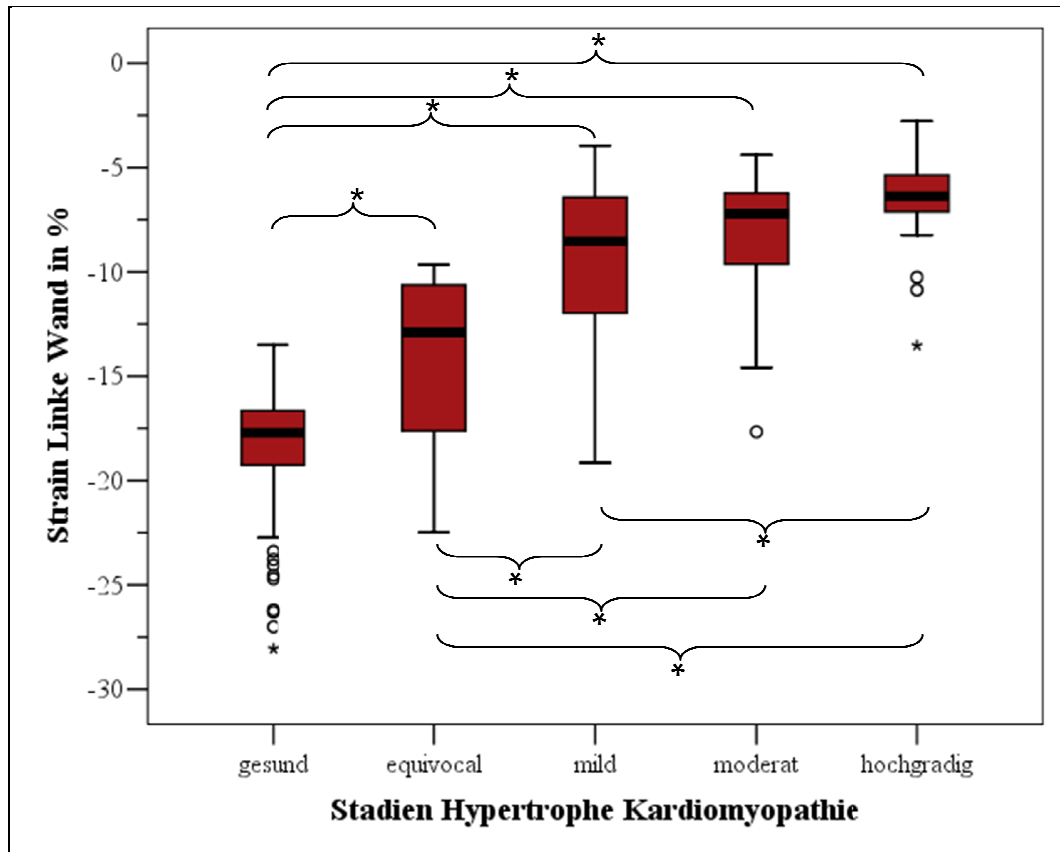


Abbildung 29: Darstellung der Strain gemessen in der linken Wand in Abhängigkeit von den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM (* = statistisch signifikanter Unterschied).

Das Auftreten eines PSS wurde bei den gesunden Katzen nicht untersucht. Bei einigen Katzen, die als equivocal eingestuft wurden, zeigte sich bereits ein PSS. Im Septum basal wiesen 23 % der mild, 51 % der moderat und 74 % der hochgradig erkrankten Katzen ein PSS auf (siehe Abbildung 30). In der basalen linken Wand trat das PSS bei 55 % der mild erkrankten Katzen, bei 67 % der moderat erkrankten Katzen und bei 60 % der hochgradig erkrankten Tiere auf (siehe Tabelle 11 und Anhang, Abbildung 71). Die Katzen mit einem positiven PSS wurden aus den Mittelwert- (MW-) Vergleichen ausgeschlossen.

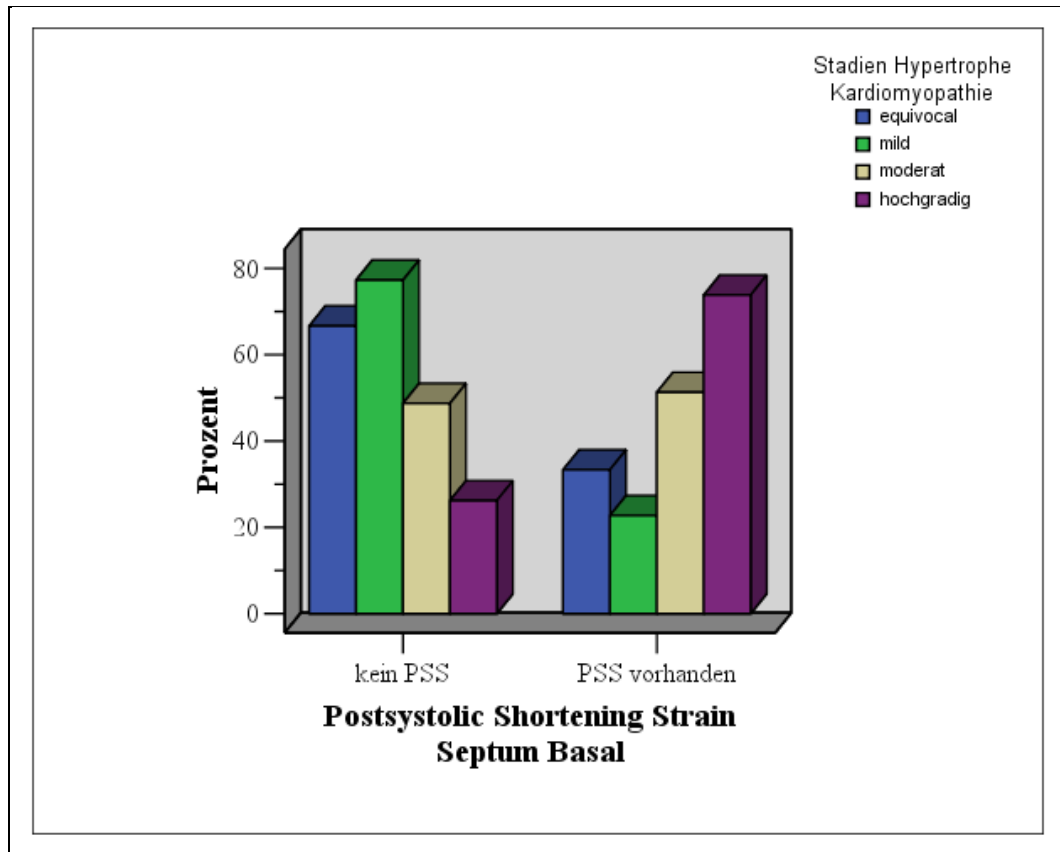


Abbildung 30: Prozentuale Häufigkeit des Auftretens eines Postsystolic Shortening im basalen Septum in den verschiedenen Krankheitsstadien der hypertrophen Kardiomyopathie (HCM).

Tabelle 11: Prozentuale Häufigkeit des Auftretens eines Postsystolic Shortening (PSS) in den verschiedenen Segmenten des Septums und der linken Wand in den verschiedenen Krankheitsstadien der hypertrophen Kardiomyopathie (HCM).

| Stadien HCM | | Postsystolic Shortening Strain Septum basal in % | Postsystolic Shortening Strain Septum mittig in % | Postsystolic Shortening Strain Septum apikal in % | Postsystolic Shortening Strain linke Wand basal in % | Postsystolic Shortening Strain linke Wand mittig in % | Postsystolic Shortening Strain linke Wand apikal in % |
|-------------|----------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Equivocal | kein PSS | 66,7 | 77,8 | 77,8 | 55,6 | 55,6 | 66,7 |
| | PSS | 33,3 | 22,2 | 22,2 | 44,4 | 44,4 | 33,3 |
| Mild | kein PSS | 77,3 | 72,7 | 72,7 | 45,5 | 40,9 | 45,5 |
| | PSS | 22,7 | 27,3 | 27,3 | 54,5 | 59,1 | 54,5 |
| Moderat | kein PSS | 48,7 | 56,4 | 59,0 | 33,3 | 28,2 | 25,6 |
| | PSS | 51,3 | 43,6 | 41,0 | 66,7 | 71,8 | 74,4 |
| Hochgradig | kein PSS | 26,2 | 38,1 | 35,7 | 40,5 | 31,0 | 35,7 |
| | PSS | 73,8 | 61,9 | 64,3 | 59,5 | 69,0 | 64,3 |

Das PSS zeigte mit zunehmendem HCM-Stadium eine Abnahme der Maximalgeschwindigkeit (Beispiel PSS linke Wand, siehe Abbildung 31).

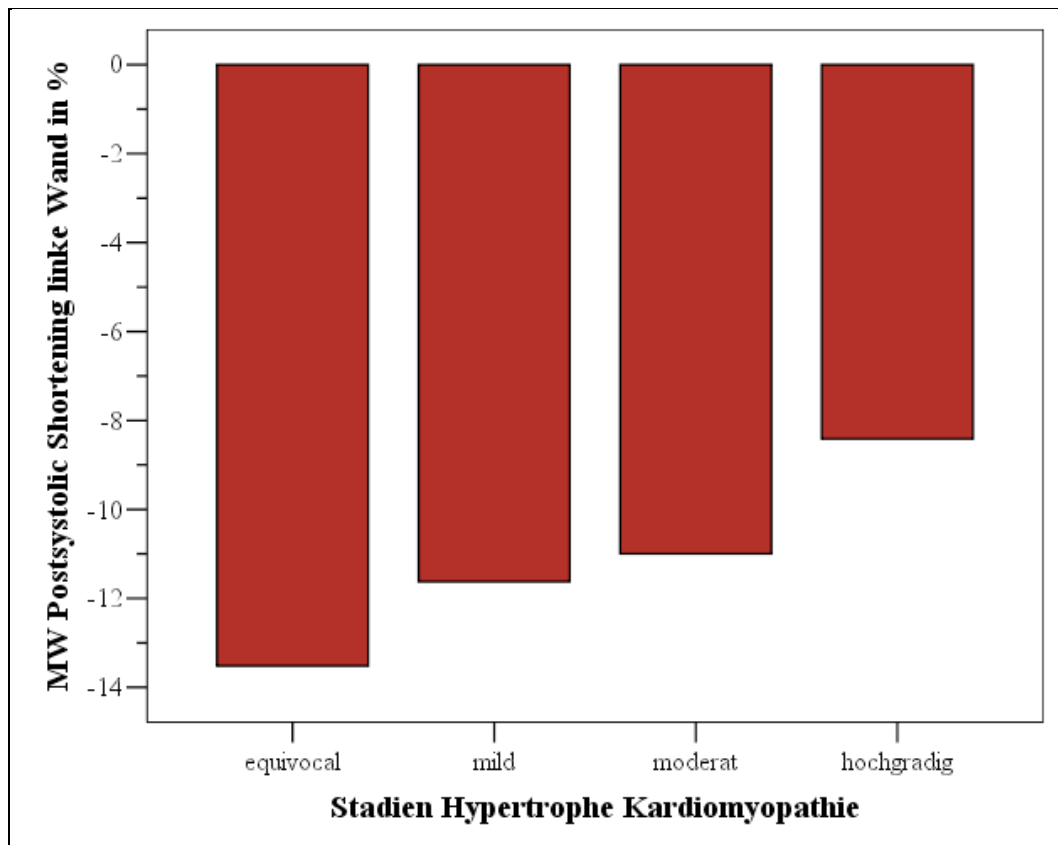


Abbildung 31: Darstellung der Mittelwerte (MW) des Postsystolic Shortening (PSS) der linken Wand in den verschiedenen Krankheitsstadien der hypertrophen Kardiomyopathie (HCM).

Auch wenn dem PSS aktive wie auch passive Komponenten zugerechnet werden und es vom Pathomechanismus nicht mit der physiologischen Strain vergleichbar ist, so wurde dennoch überprüft, wie sich der MW der Maximalwerte aus Strain und PSS in den verschiedenen HCM-Stadien verhält. Auch bei diesem Vergleich konnte eine abnehmende Maximalgeschwindigkeit mit zunehmendem Stadium beobachtet werden (Beispiel PSS und Strain linke Wand, siehe Abbildung 32).

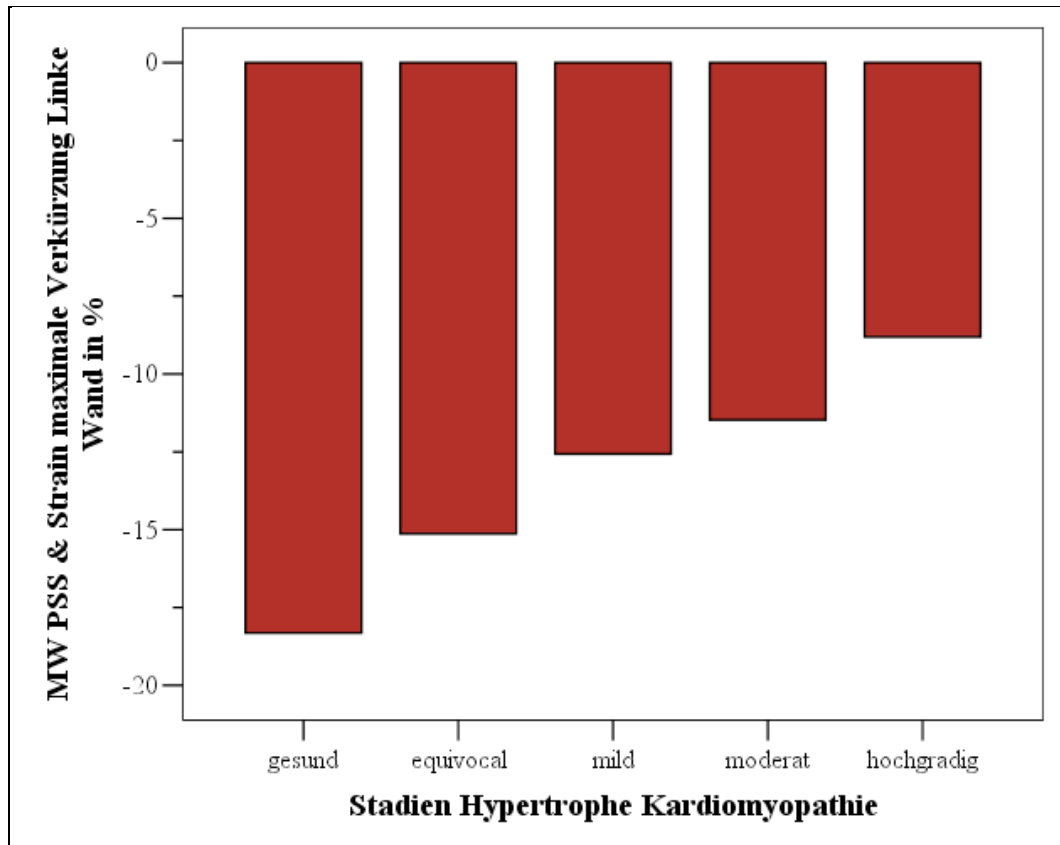


Abbildung 32: Darstellung der Mittelwerte (MW) des Maximalwerts aus Postsystolic Shortening (PSS) und Strain der linken Wand in den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM.

4.3. Strain Rate

Bei der frühdiastolischen E-Welle konnte eine Tendenz zu kleineren Werten mit zunehmendem HCM-Krankheitsstadium gezeigt werden. Signifikante Unterschiede gab es zwischen den gesunden Katzen und den erkrankten Katzen in einigen HCM-Krankheitsstadien. Diese signifikanten Unterschiede traten seltener als bei der TVI auf (Beispiel Strain Rate E-Welle der linken Wand, siehe Abbildung 33).

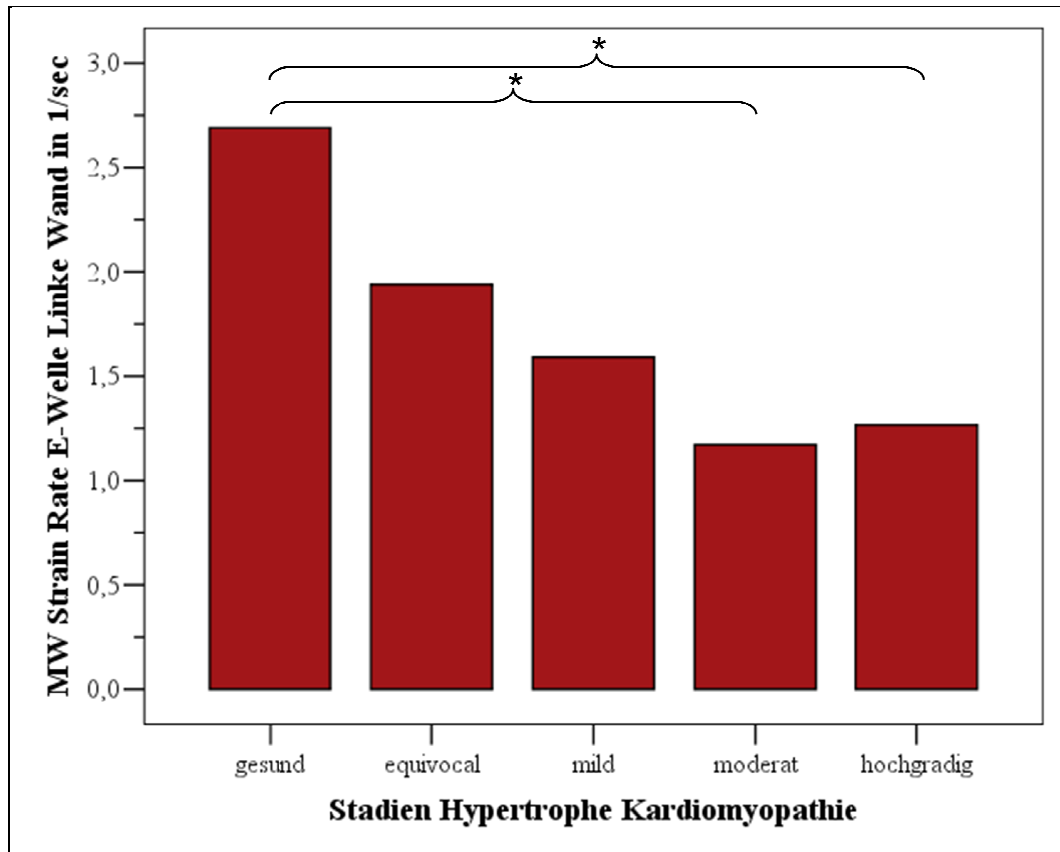


Abbildung 33: Darstellung der Mittelwerte (MW) der Strain Rate der frühdiastolischen E-Welle der linken Wand in den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM (* = statistisch signifikanter Unterschied).

Die spätdiastolische A-Welle zeigte einen ähnlichen Verlauf wie die A-Welle der TVI mit einer leichten Tendenz zu einer Zunahme der Strain Rate bis zum milden Stadium hin, um dann zum hochgradigen Stadium wieder abzufallen. Es bestand allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den HCM-Stadien (Beispiel Strain Rate A-Welle Septum, siehe Anhang, Abbildung 72).

Die verschmolzene EA-Welle verhielt sich ähnlich der A-Welle. Sie zeigte entweder eine Tendenz zu einem Abfall mit zunehmendem Krankheitsstadium oder eine Tendenz zu einem geringen Anstieg hin zum milden bis moderaten Stadium, um zum hochgradigen Stadium wieder abzufallen. Signifikante Unterschiede wurden zwischen den gesunden und moderat bzw. hochgradig erkrankten Tieren in der linken Wand und zwischen moderatem und hochgradigem Stadium im Septum gefunden (Beispiel Strain Rate EA-Welle Septum, siehe Abbildung 34).

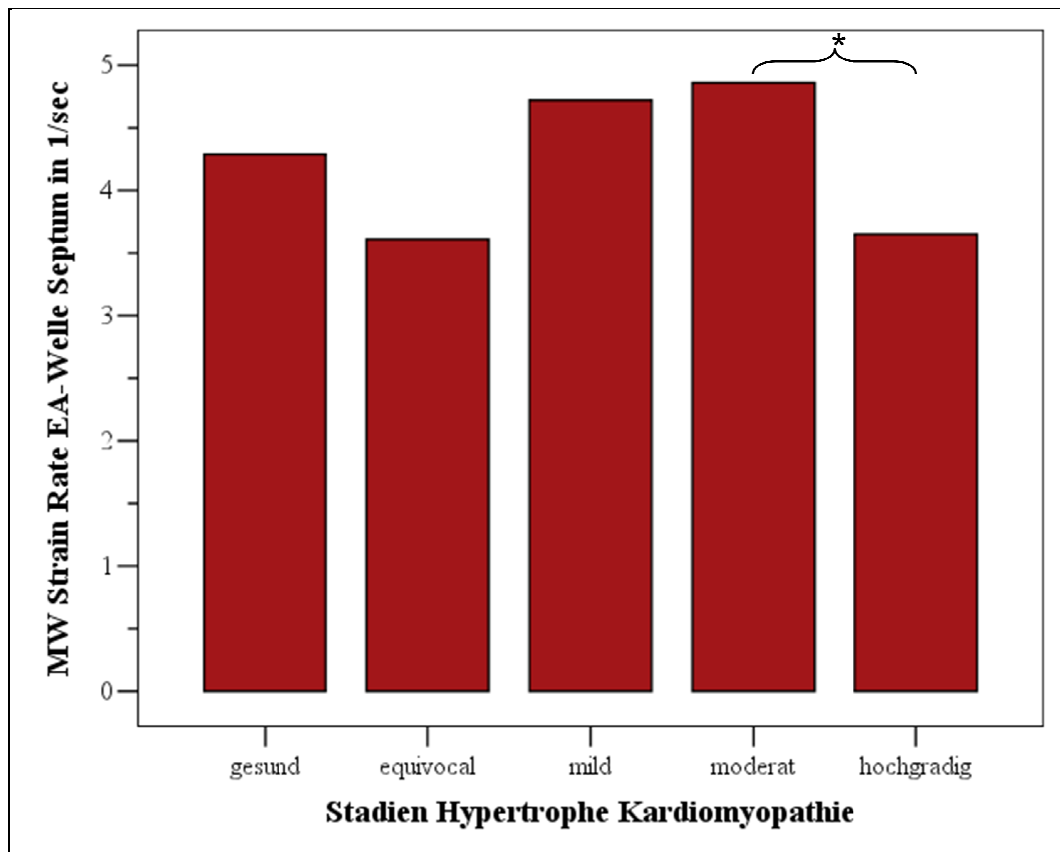


Abbildung 34: Darstellung der Mittelwerte (MW) der Strain Rate der verschmolzenen EA-Welle im Septum in den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM (* = statistisch signifikanter Unterschied).

Die S-Welle zeigte mit zunehmendem HCM-Krankheitsstadium eine Abnahme. Signifikante Unterschiede gab es zwischen den gesunden bzw. mild und moderat bzw. hochgradig erkrankten Tieren (Beispiel Strain Rate S-Welle linke Wand, siehe Abbildung 35).

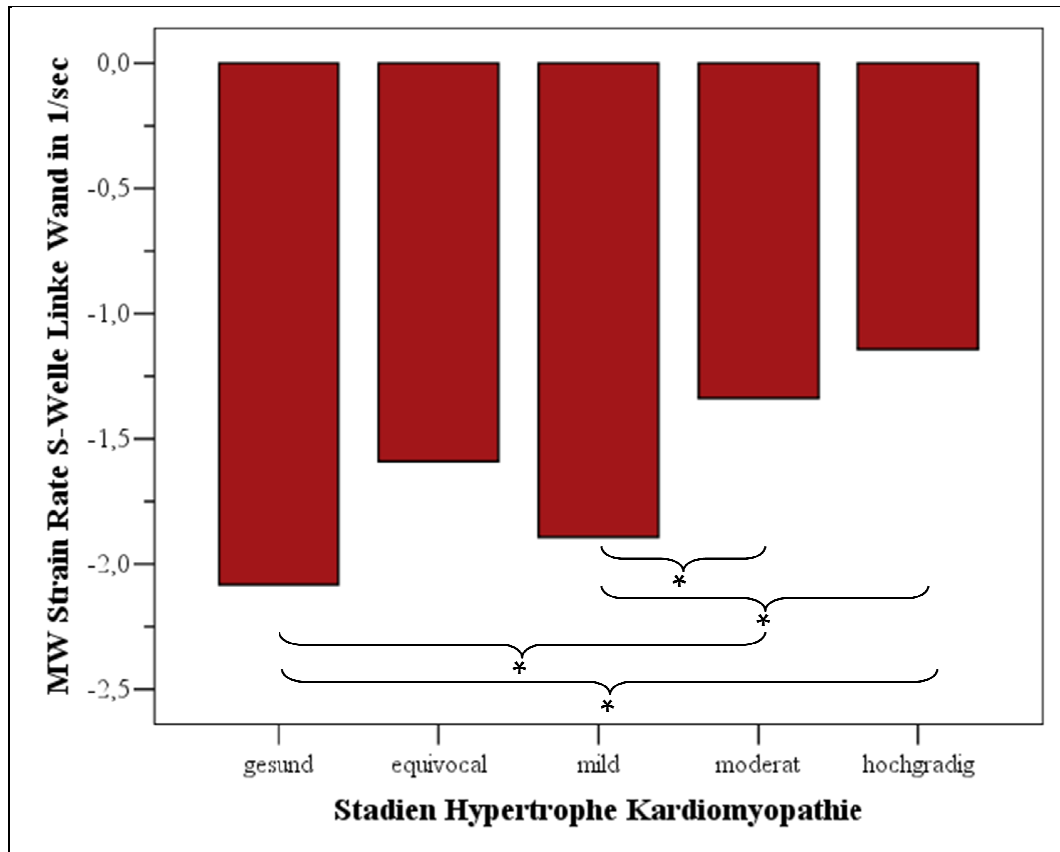


Abbildung 35: Darstellung der Mittelwerte (MW) der Strain Rate der systolischen S-Welle der linken Wand in den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM (* = statistisch signifikanter Unterschied).

4.4. Korrelations- und Regressionsanalyse

In den einzelnen Segmenten wurden die TVI, Strain, Strain Rate und das PSS mit den maximalen Wanddicken des entsprechenden Segments verglichen. Für die Scatterplots wurden einmal ein Vergleich getrennt nach den HCM-Krankheitsstadien durchgeführt sowie ein Vergleich der gesunden getrennt von den kranken Tieren ohne Unterteilung in die einzelnen HCM-Krankheitsstadien. Bei letzterem Vergleich wurden die als equivocal eingestuft Tiere von der Auswertung ausgeschlossen. Bei der einfachen Regressionsanalyse ist die Quadratwurzel aus dem Bestimmtheitsmaß „R“ der Regressionsanalyse gleich dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson.

Die in Tabelle 12 dargestellten Korrelationen sowie die Auswertung der Residuen wurden für die gesunden Katzen und alle Stadien der HCM gemeinsam vorgenommen.

Bei den meisten Parametern besteht nur eine schwache Korrelation zwischen den Wanddicken und der gemessenen Gewebegeschwindigkeit. Die Regressionsanalyse zeigte, dass die Wanddicke nur einen kleinen Teil der Variabilität der Gewebedopplerparameter erklärt. Die Residuen wurden auf

Normalverteilung, Varianz und Unabhängigkeit getestet. Der Großteil der standardisierten Residuen befand sich innerhalb von zwei Standardabweichungen vom Mittelwert. Es gab vereinzelt Ausreißer (siehe Abbildungen 36–37).

Tabelle 12: Häufigkeit der Korrelation der maximalen diastolischen Wanddicke mit den Gewebedopplerparametern S-, E-, A- und EA-Wellen der Gewebegeschwindigkeit (TVI), Strain Rate (SR), Strain und Postsystolic Shortening (PSS) für gesunde und an HCM erkrankte Katzen (S: systolische Welle, E: frühdiastolische Welle, A: spätdiastolische Welle, EA: verschmolzene Welle).

| Gewebedopplerwelle Septum oder Linke Wand | Korrelation < 0,2 | Korrelation > 0,2 & < 0,3 | Korrelation > 0,3 & < 0,4 | Korrelation > 0,4 & < 0,5 | Korrelation > 0,5 & < 0,6 | Korrelation > 0,6 & < 0,7 |
|----------------------------------------------|----------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Insgesamt | 11 | 8 | 8 | 5 | 4 | 4 |
| S (TVI,SR) | 1 | 3 | 2 | 2 | | |
| E (TVI,SR) | 1 | | 1 | 1 | 3 | 2 |
| A (TVI,SR) | 5 | 2 | | 1 | | |
| EA (TVI,SR) | 4 | | 4 | | | |
| Strain | | | | 1 | 1 | 2 |
| PSS | | 2 | 1 | 1 | | |

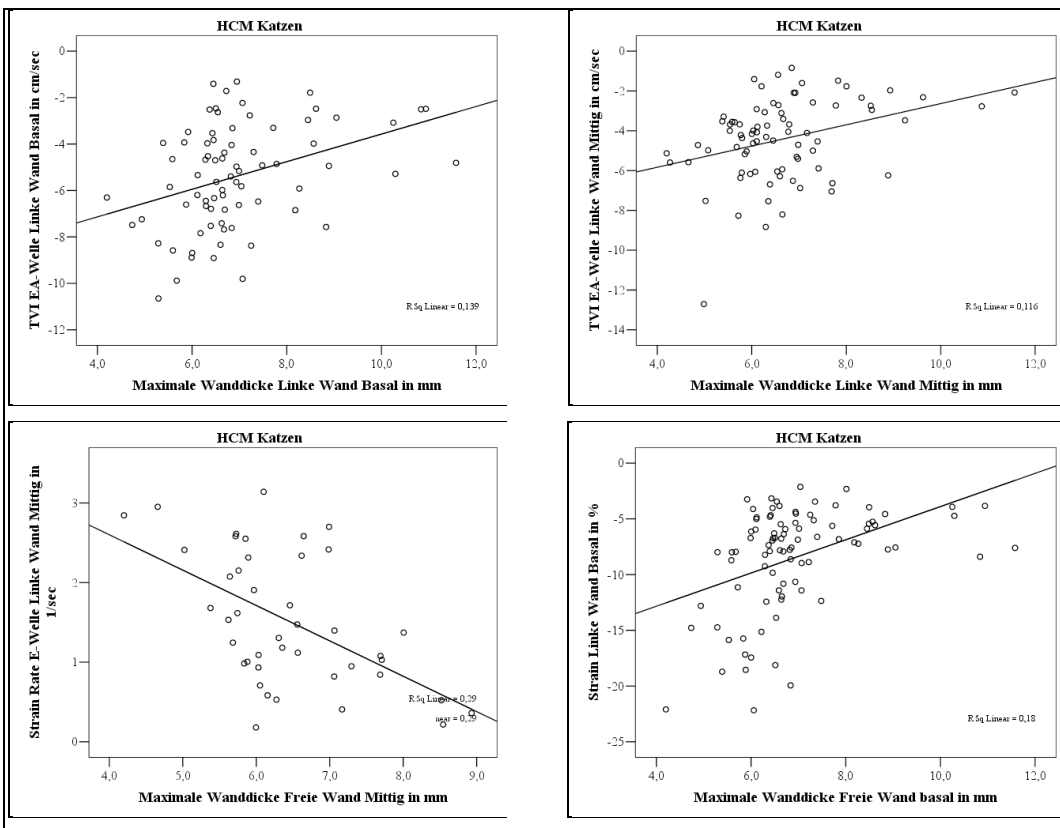


Abbildung 36: Korrelation von maximaler diastolischer Wanddicke zu Gewebedopplerparametern bei Katzen mit einer HCM. Es wurden die HCM-Stadien mild, moderat und hochgradig zusammengefasst

oben links: Korrelation von maximaler Wanddicke und Gewebegeschwindigkeit (TVI) der verschmolzenen EA-Welle bei Katzen mit HCM gemessen in der basalen linken Wand,

oben rechts: Korrelation von maximaler Wanddicke und Gewebegeschwindigkeit (TVI) der verschmolzenen EA-Welle bei Katzen mit HCM gemessen in der Mitte der linken Wand,

unten links: Korrelation von maximaler Wanddicke und Strain Rate der frühdiastolischen E-Welle bei Katzen mit HCM gemessen in der Mitte der linken Wand,

unten rechts: Korrelation von maximaler Wanddicke und Strain bei Katzen mit HCM gemessen in der basalen linken Wand.

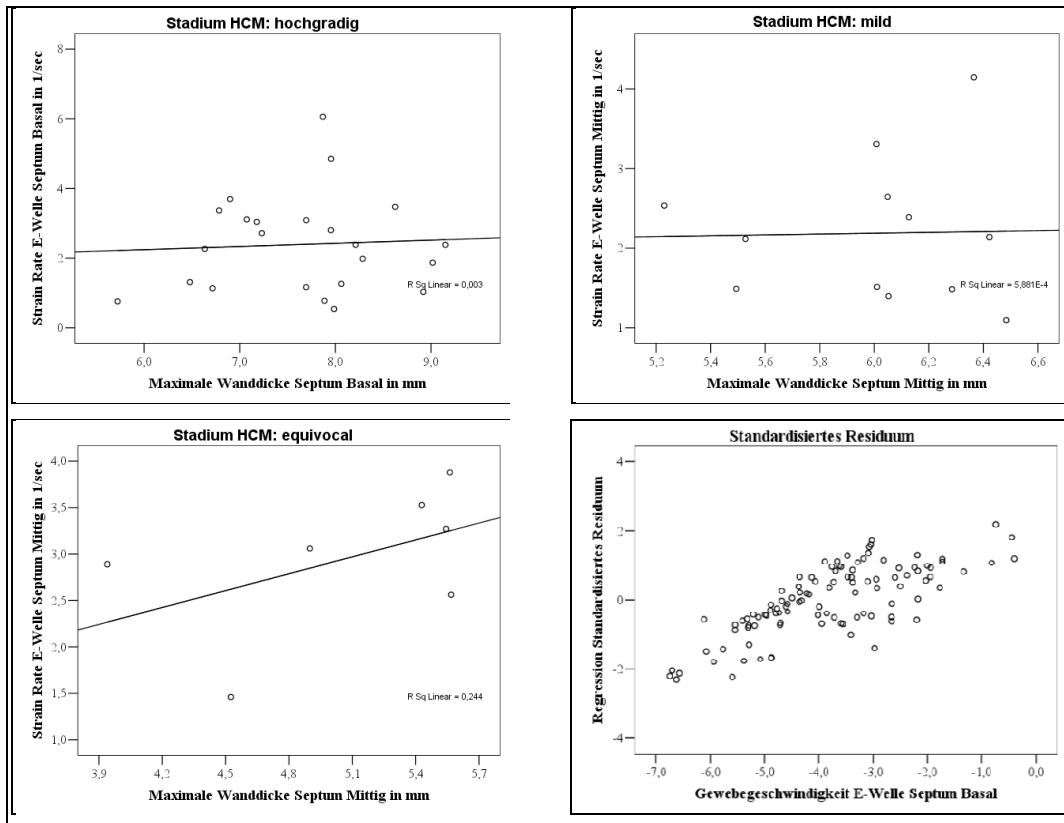


Abbildung 37: Korrelation von maximaler diastolischer Wanddicke zu Gewebedopplerparametern bei Katzen mit einer HCM. Es wurden die einzelnen HCM-Stadien getrennt dargestellt
oben links: Korrelation von maximaler Wanddicke und Strain Rate der frühdiastolischen E-Welle gemessen im basalen Septum bei hochgradig erkrankten Katzen,
oben rechts: Korrelation von maximaler Wanddicke und Strain Rate der frühdiastolischen E-Welle gemessen in der Mitte des Septums bei mild erkrankten Katzen,
unten links: Korrelation von maximaler Wanddicke und Strain Rate der frühdiastolischen E-Welle gemessen in der Mitte des Septums bei equivocal erkrankten Katzen,
unten rechts: Darstellung der Regression des standardisierten Residuums der frühdiastolischen E-Welle gemessen mittels Gewebegeschwindigkeit im basalen Septum.

Zusammenfassend ist festzustellen:

- Zwischen den gemessenen Wanddicken und Gewebedopplerwellen im jeweiligen Segment besteht eine geringe Korrelation.
- Die Regressionsanalyse ergab, dass zwar eine geringe Abhängigkeit zwischen der Wanddicke und der Gewebegeschwindigkeit besteht, dass aber noch eine oder mehrere andere Variablen einen Einfluss auf die Variabilität der Gewebegeschwindigkeit haben.
- Es konnte gezeigt werden, dass schon bei Katzen, die als equivocal eingestuft wurden, vereinzelt sehr niedrige TVI, Strain und Strain Rate Werte gemessen werden. Diese niedrigen Werte zeigten sich auch in Wandabschnitten, die unter einer maximalen diastolischen Wanddicke von 5,5 mm lagen.

- In allen Krankheitsstadien gab es TVI-, Strain- und Strain Rate-Werte, die stark erniedrigt waren, obwohl die maximale Wanddicke in dem jeweiligen Segment unter 5,5 mm lag.
- Bei allen Krankheitsstadien gab es auch TVI-, Strain- und Strain Rate-Werte, die trotz einer maximalen Wanddicke über 6 mm physiologische, also nicht erniedrigte, Maximalwerte zeigten.

5. Studie 4

Erstellung von Cut-off-Werten

Für die Unterscheidung gesunder von erkrankten Katzen wurden Cut-off-Werte erstellt. Die Erstellung von Cut-off-Werten gestaltete sich für manche Gewebedopplerparameter schwierig, da wie schon in Studie 3 dargestellt, je nach Gewebedopplerparameter große Überschneidungsbereiche zwischen gesunden und kranken Tieren und zwischen den einzelnen HCM-Krankheitsstadien vorlagen.

Für die Erstellung von Cut-off-Werten wurden die Tiere in gesunde und kranke Katzen mit Ausschluss der als equivocal eingestuften Tiere unterteilt. Es erfolgte keine weitere Untergliederung in die verschiedenen HCM-Stadien. Die mittels EchoPAC[®] Q-Analyse gemessenen septalen basalen TVI-Kurven wurden in die Auswertung einbezogen, da in diesem Segment die häufigsten signifikanten Unterschiede zwischen den Stadien auftraten, sowie die Strain und Strain Rate. Für die Strain- und Strain Rate-Werte wurden dabei die Mittelwerte über die gesamte Wand in die Auswertung aufgenommen.

Die Erstellung von Cut-off-Werten wurde lediglich bei den Parametern durchgeführt, bei denen die Ergebnisse aus Studie 3 signifikante Unterschiede zwischen den Stadien nachwiesen. So waren die Strain und die TVI E-Welle geeigneter als die A-Welle und die EA-Welle. Ein Cut-off-Wert von -3,6 cm/s konnte bei der TVI E-Welle mit einer Sensitivität von 86,8 % und einer Spezifität von 82,0 %, gesunde von kranken Katzen unterscheiden. Für die Strain ergab sich ein Cut-off-Wert von -16,1 % mit einer Sensitivität von 73,5 % und einer Spezifität von 92,5 % (siehe Abbildungen 38 und 39). Bei den A- und EA-Wellen erwiesen sich die überschneidenden Messbereiche wie erwartet als problematisch. Bei der verschmolzenen EA-Welle ist dies auf den Einfluss der A-Welle zurückzuführen.

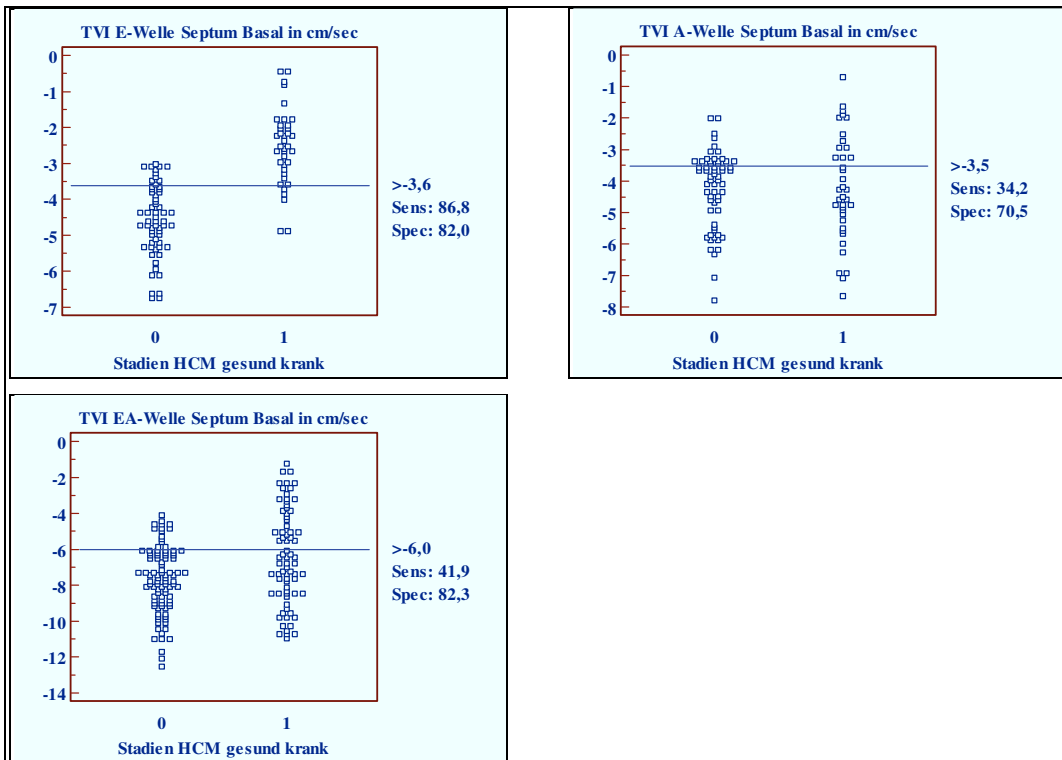


Abbildung 38: Darstellung von Cut-off-Werten der Gewebegeschwindigkeit (TVI) zur Unterscheidung von gesunden (0) und kranken (1) Katzen (Sens = Sensitivität, Spec = Spezifität)
oben links: Frühdiastolische E-Welle im basalen Septum,
oben rechts: Spätdiastolische A-Welle im basalen Septum,
unten links: Verschmolzene EA-Welle im basalen Septum.

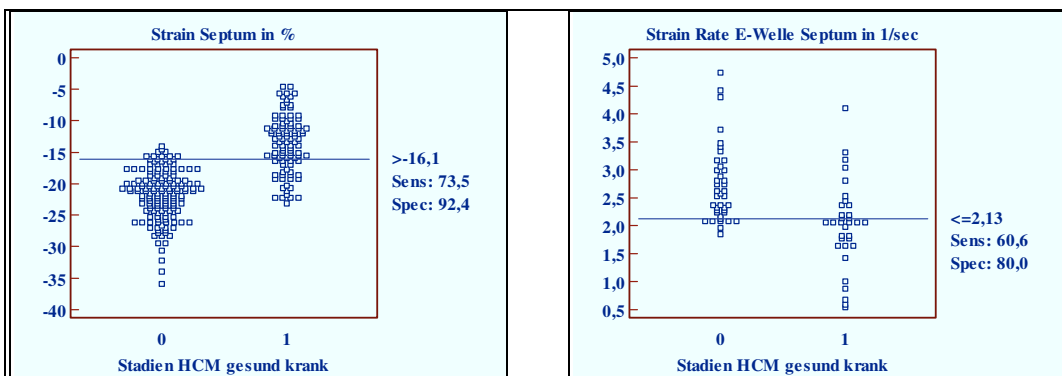


Abbildung 39: Darstellung von Cut-off-Werten zur Unterscheidung von gesunden (0) und kranken (1) Katzen (Sens = Sensitivität, Spec = Spezifität)
links: Strain im Septum,
rechts: Strain Rate der frühdiastolischen E-Welle im Septum.

6. Studie 5

Vergleich des Mitralklappeneinflussprofils mit den Gewebedopplerdaten der EchoPAC® Q-Analyse in den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM

Das Mitralklappeneinflussprofil wurde ausschließlich an den an HCM erkrankten Tieren ausgewertet. Das Mitralklappeneinflussprofil wurde nach Prüfung auf Normalverteilung und Varianzhomogenität mittels ANOVA auf Mittelwertunterschiede zwischen den einzelnen Stadien untersucht. Anschließend erfolgte ein Vergleich mit den mittels EchoPAC® Q-Analyse gewonnenen Daten.

Auch beim Mitralklappeneinflussprofil wurde zwischen getrennten E-, A- und verschmolzenen EA-Wellen unterschieden. Zudem wurde die Entwicklung der DT und des E/A-Verhältnisses über die Stadien untersucht und der Verlauf des E/E'-Verhältnisses über die HCM-Krankheitsstadien ausgewertet. Aufgrund der Aufteilung in singuläre E- und verschmolzene EA-Wellen ergaben sich bei dem Methodenvergleich in den verschiedenen HCM-Stadien zum Teil sehr kleine Gruppen (siehe Tabelle 13). Ein Vergleich der beiden Methoden war nur möglich, wenn im jeweiligen Segment des Gewebedopplerparameters und des Mitralklappeneinflussprofilwerts kein Unterschied zwischen singulärer und verschmolzener Welle bestand. Das heißt, der Gewebedoppler misst EA-Wellen, das Mitralklappeneinflussprofil misst getrennte E-, A-Wellen und umgekehrt.

Tabelle 13: Anzahl der Katzen in den einzelnen Krankheitsstadien, bei denen E/E'- oder ein EA/EA'-Verhältnis bestimmt werden konnte (E bzw. EA: singuläre bzw. verschmolzene Welle der Mitralklappeneinflussgeschwindigkeit, E' bzw. EA': singuläre bzw. verschmolzene Welle der Gewebegeschwindigkeit (TVI), Max: Maximalwert der Gewebegeschwindigkeit der jeweiligen Welle im basalen Segment des Septums und der linken Wand).

| HCM Stadien | Anzahl der Katzen in den einzelnen Krankheitsstadien | | | | | |
|-------------|------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------|
| | Verhältnis E/E' Max TVI basal | Verhältnis E/E' TVI Septum basal | Verhältnis E/E' TVI linke Wand basal | Verhältnis EA/EA' Max TVI basal | Verhältnis EA/EA' TVI Septum basal | Verhältnis EA/EA' TVI linke Wand basal |
| Equivocal | 5 | 5 | 5 | 1 | 1 | - |
| Mild | 6 | 6 | 3 | 13 | 12 | 12 |
| Moderat | 11 | 11 | 8 | 22 | 22 | 21 |
| Hochgradig | 5 | 5 | 4 | 26 | 24 | 22 |

6.1. Vergleich der Krankheitsstadien mittels Mitraleinflussprofil

Mittels ANOVA konnte bei den E-, A- und EA-Wellen sowie der DT kein signifikanter Unterschied zwischen den HCM-Stadien mild, moderat und hochgradig gefunden werden (siehe Abbildungen 40–44). Das heißt, dass die Nullhypothese „alle Mittelwerte sind gleich“, nicht widerlegt werden konnte.

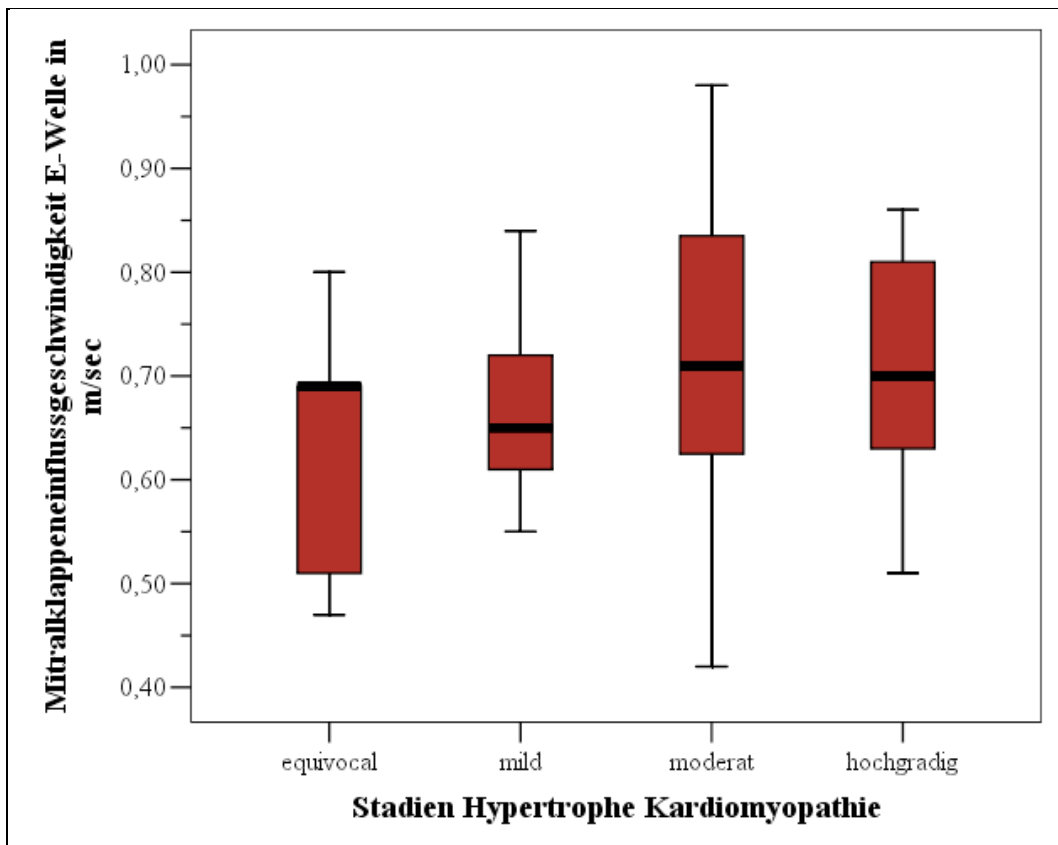


Abbildung 40: Darstellung der Mitralklappeneinflussgeschwindigkeit der frühdiastolischen E-Welle in den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM.

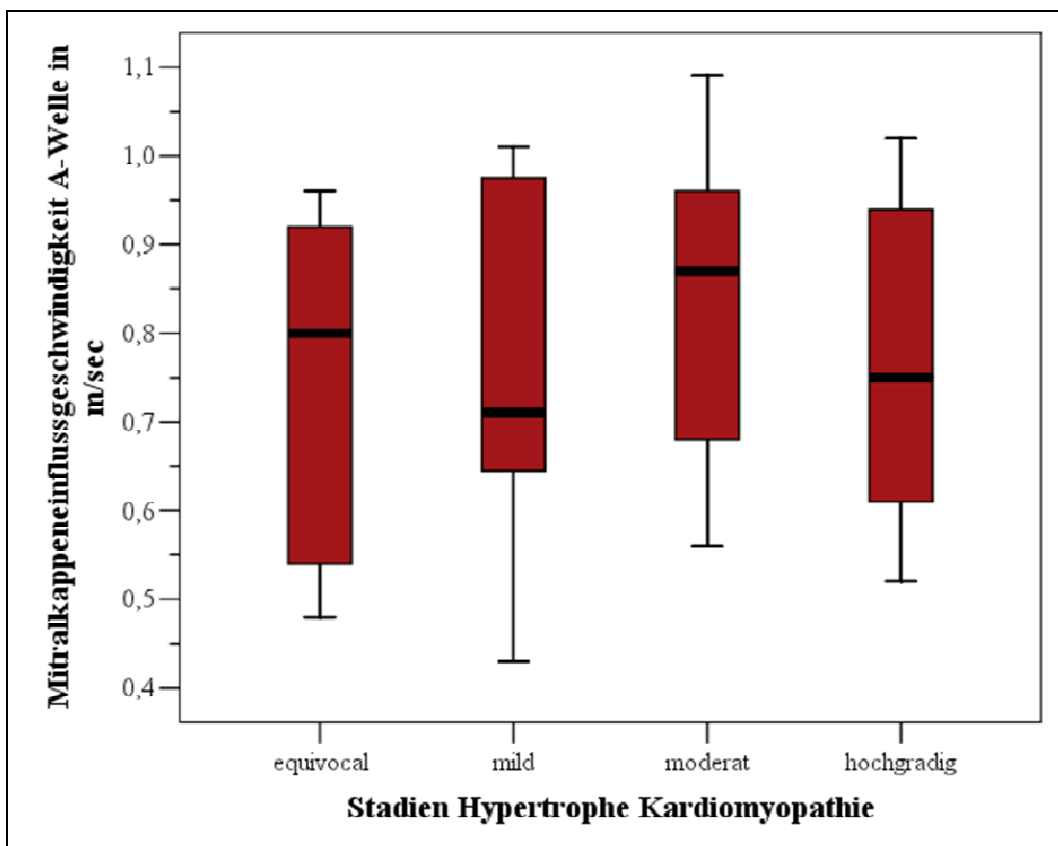


Abbildung 41: Darstellung der Mitralklappeneinflussgeschwindigkeit der spät-diastolischen A-Welle in den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM.

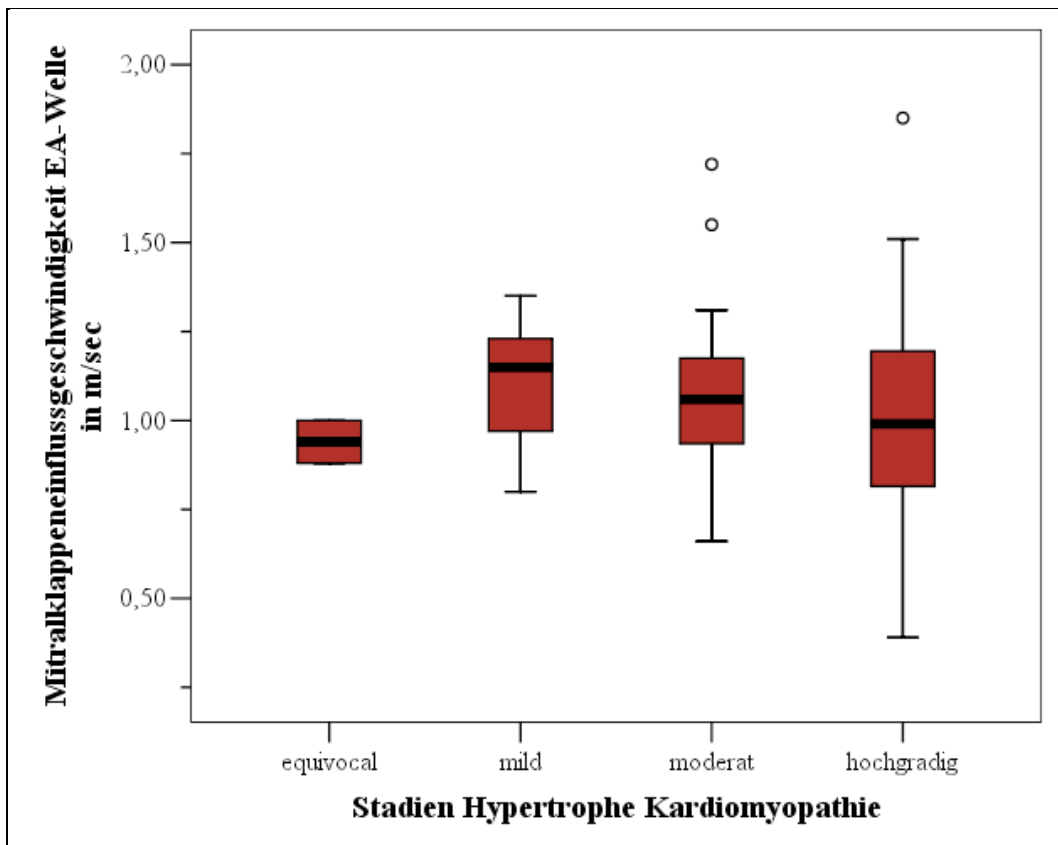


Abbildung 42: Darstellung der Mitralklappeneinflussgeschwindigkeit der verschmolzenen EA-Welle in den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM.

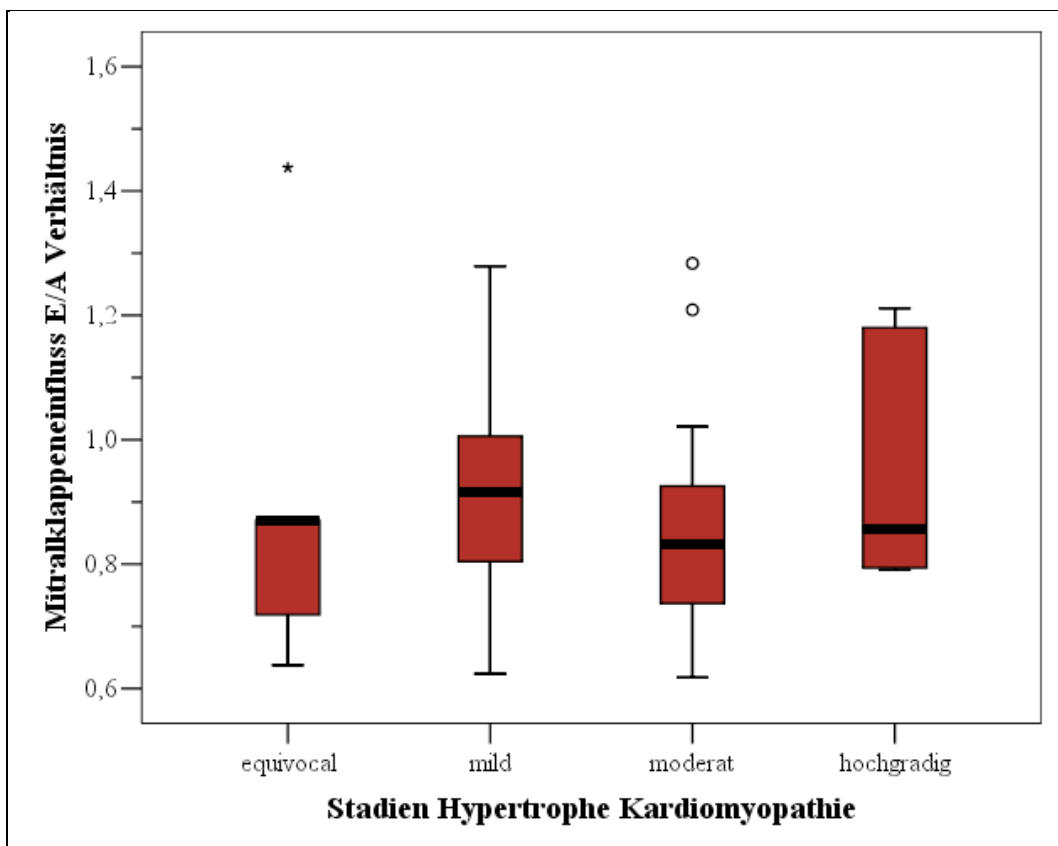


Abbildung 43: Darstellung des E/A-Verhältnisses des Mitralklappeneinflusses in den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM.

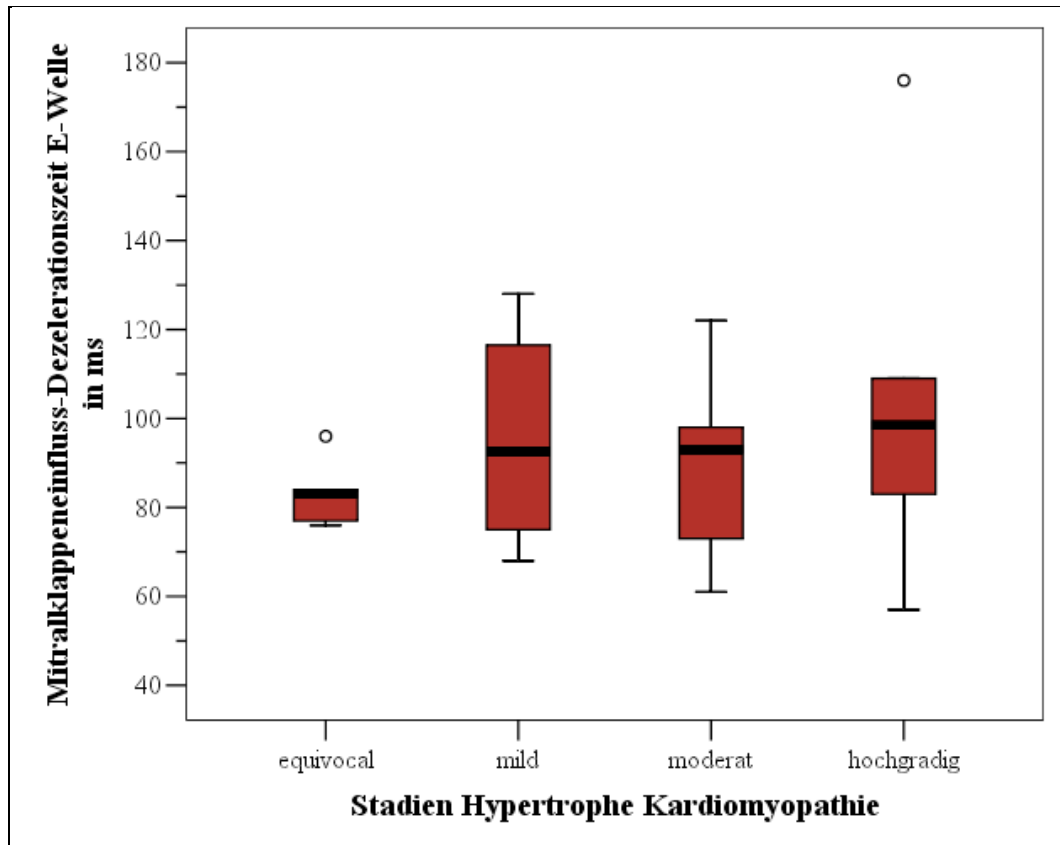


Abbildung 44: Darstellung der Mitralklappeneinfluss-Dezelerationszeit der frühdiastolischen E-Welle in den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM.

Des Weiteren wurde die Korrelation zwischen Mitralklappeneinflussgeschwindigkeit und maximaler diastolischer Wanddicke gemessen. Die maximale diastolische Wanddicke trug nur schwach zu einer Erklärung der Variabilität der Mitralklappeneinflussgeschwindigkeit bei (siehe Abbildung 45).

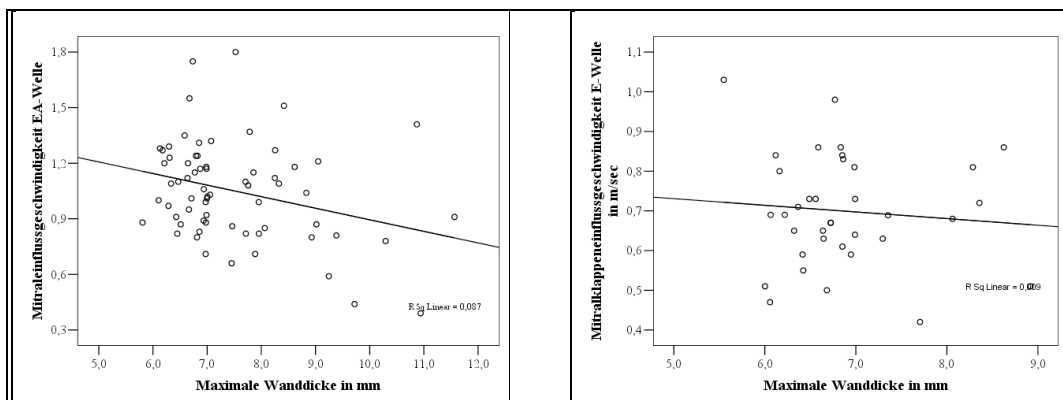


Abbildung 45: Korrelation von maximaler diastolischer Wanddicke aus beiden Wänden und **links:** Der Mitralklappeneinflussgeschwindigkeit der verschmolzenen EA-Welle, **rechts:** Der Mitralklappeneinflussgeschwindigkeit der frühdiastolischen E-Welle.

6.2. Vergleich des Mitraleinflussprofils mit Gewebedopplerparametern

Mittels Korrelations- und Regressionsanalyse wurde die Mitralklappeneinflussgeschwindigkeit mit der Gewebegeschwindigkeit verglichen. Der jeweils entsprechende Gewebedopplerparameter des basalen Segments der EchoPAC® Q-Analyse wurde mit den Daten des Mitralklappeneinflussprofils verglichen. Mit kleiner 0,4 konnten überwiegend schwache Korrelationen festgestellt werden. Die TVI der E-Welle sowie der A-Welle der linken Wand stellten hier mit Korrelationen von ca. 0,5 eine Ausnahme dar. Die ANOVA konnte bis auf diese drei Fälle keine Signifikanz des Gesamtmodells feststellen (siehe Tabelle 14 und Abbildungen 46 und 47). Die Residuen befanden sich bis auf seltene Ausreißer im Bereich von zwei Standardabweichungen des Mittelwertes.

Tabelle 14: Korrelation zwischen dem Mitralklappeneinflussprofil und den Gewebedopplerparametern jeweils im Septum und der linken Wand (TVI: Gewebegeschwindigkeit, SR: Strain Rate, E: frühdiastolische Welle, A: spätdiastolische Welle, EA: verschmolzene Welle, N.S.: Nicht signifikant, S: Signifikant).

| Insgesamt | Septum Basal | | Linke Wand Basal | |
|-----------|--------------|-------|------------------|-------|
| | Korrelation | ANOVA | Korrelation | ANOVA |
| EA (TVI) | -0,14 | N.S. | -0,17 | N.S. |
| E (TVI) | -0,24 | N.S. | -0,47 | S. |
| A (TVI) | -0,45 | S. | -0,55 | S. |
| EA (SR) | -0,09 | N.S. | -0,14 | N.S. |
| E (SR) | -0,07 | N.S. | 0,15 | N.S. |
| A (SR) | 0,32 | N.S. | 0,27 | N.S. |

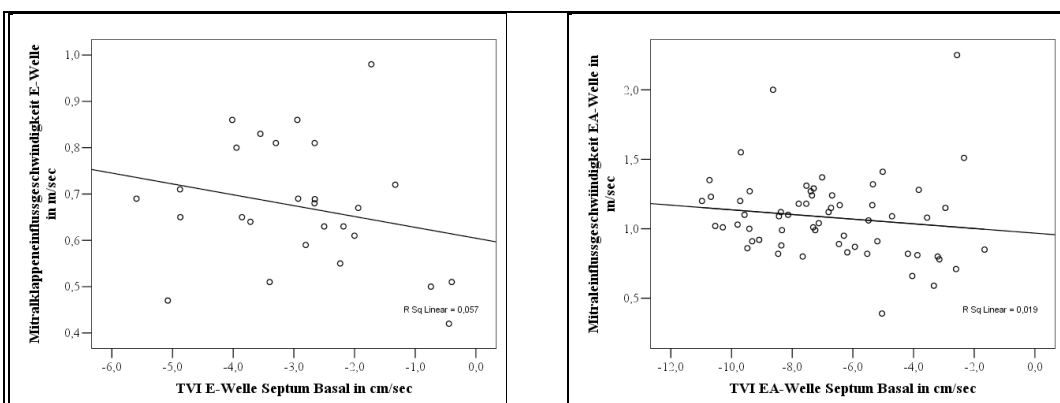


Abbildung 46: Korrelation von Gewebegeschwindigkeit (TVI) links: Der frühdiastolischen E-Welle im basalen Septum und der Mitralklappeneinflussgeschwindigkeit der frühdiastolischen E-Welle, rechts: Der verschmolzenen EA-Welle im basalen Septum und der Mitralklappeneinflussgeschwindigkeit der verschmolzenen EA-Welle.

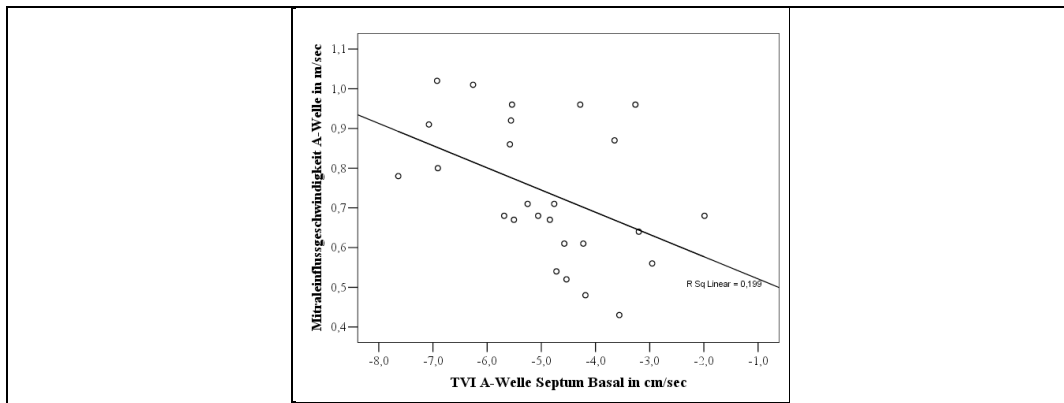


Abbildung 47: Korrelation von Gewebegeschwindigkeit (TVI) der spätdiastolischen A-Welle im basalen Septum und der Mitralklappeneinflussgeschwindigkeit der spätdiastolischen A-Welle.

Das Verhältnis von Mitralklappeneinflussgeschwindigkeit der E- und EA-Welle zur basalen Gewebedoppler-TVI der E´- und EA´-Welle wurde bestimmt. Um zu einer gemeinsamen Maßeinheit und um zu einem gleichen Vorzeichen wie bei dem Mitralklappeneinflussparameter zu gelangen, wurde der TVI-Parameter von Zentimeter auf Meter umgerechnet und mit (-1) multipliziert. Zusätzlich wurde der maximale Wert der TVI der E- bzw. EA-Welle aus den Messungen des basalen Septums und der basalen Freien Wand bestimmt und ebenfalls ins Verhältnis zur Mitralklappeneinflussgeschwindigkeit gesetzt.

Das E/E´-Verhältnis nahm mit zunehmendem HCM-Krankheitsstadium zu. Dies war vor allem ab dem moderaten Krankheitsstadium stark ausgeprägt. Das EA/EA´-Verhältnis hingegen zeigte mit zunehmendem Krankheitsstadium einen milderen Anstieg (siehe Abbildungen 48–53).

Keine der erkrankten Katzen, auch nicht die als equivocal eingestuft Tiere, zeigten ein E/E´- und EA/EA´-Verhältnis kleiner 8. Mit zunehmendem Krankheitsstadium lag das Verhältnis häufig über 15. Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Werte beim E/E´- und EA/EA´-Verhältnis von 8 - 15 sind nach PAULUS und Mitarbeitern (2005) verdächtige Werte für einen erhöhten Füllungsdruck. Ein Wert ab 15 weist in der Humanmedizin auf einen stark erhöhten Füllungsdruck, kongestives Herzversagen und eine diastolische Dysfunktion hin (PAULUS et al., 2007). Allerdings sind diese Werte nicht ohne Weiteres auf die hier dargestellten Ergebnisse übertragbar, da die TVI der E-Welle nicht wie in der Referenzwertstudie mittels PW-Gewebedoppler gemessen wurde, sondern mit dem Farbgewebedoppler. Dabei ist zu beachten, dass der PW-Gewebedoppler zwar mit dem Farbgewebedoppler gut korreliert. Die PW-TVI-

Werte sind jedoch signifikant höher als die Farbgewebedoppler-TVI-Werte (KUKULSKI et al., 2000; WESS et al., 2010b).

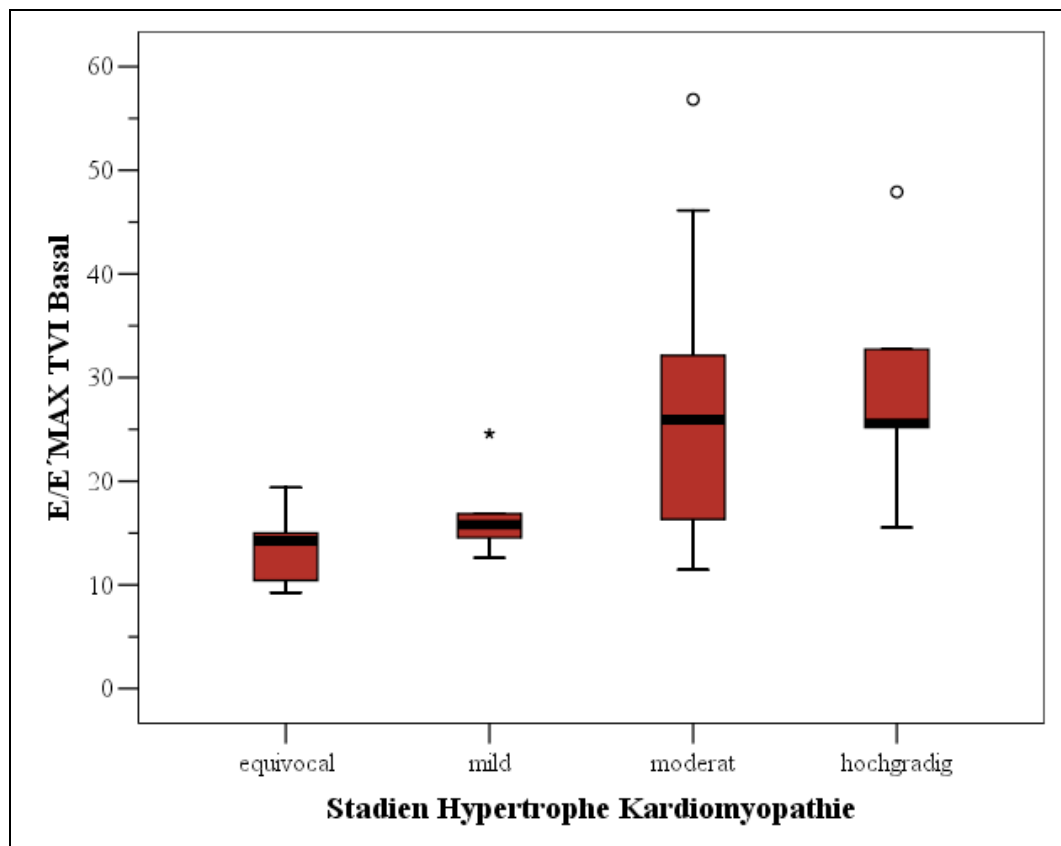


Abbildung 48: Darstellung des Verhältnisses von frühdiastolischer Mitralklappeneinflussgeschwindigkeit (E) zur maximalen frühdiastolischen Gewebegeschwindigkeit (E') des basalen Segments in den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM. Es wurde der E'-TVI-Maximalwert des Septums und der linken Wand herangezogen.

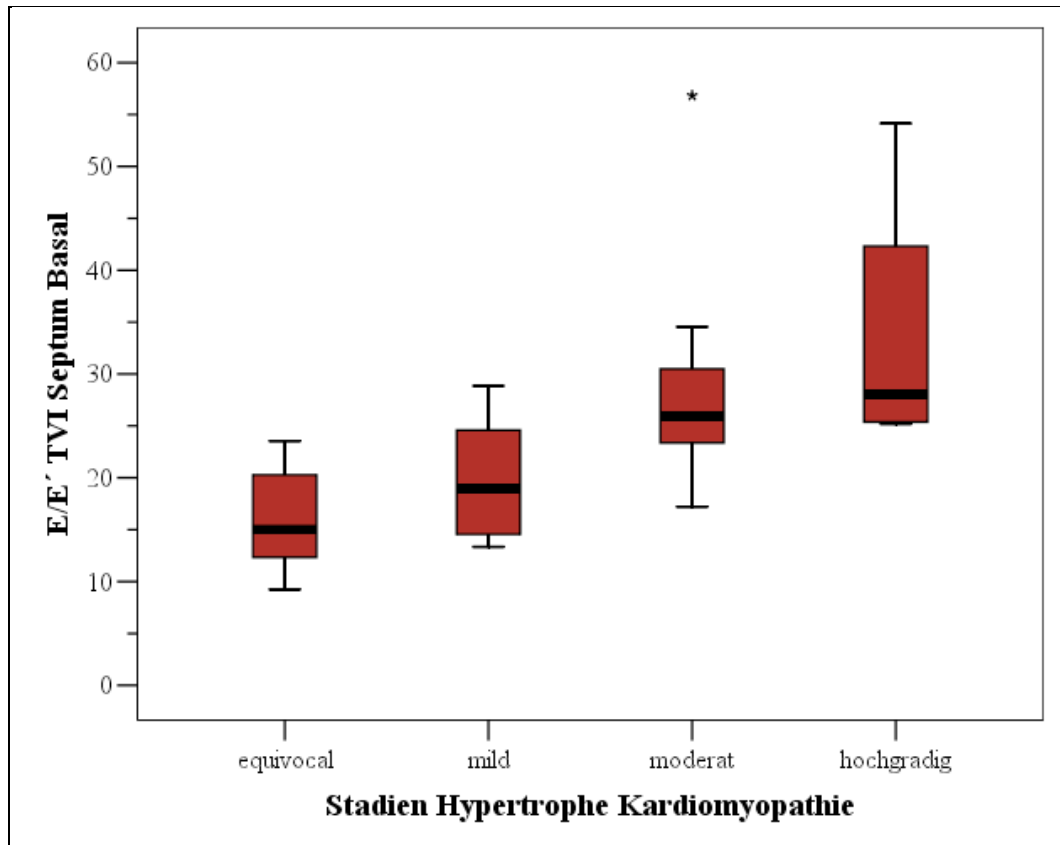


Abbildung 49: Darstellung des Verhältnisses von frühdiastolischer Mitralklappeneinflussgeschwindigkeit (E) zur frühdiastolischen Gewebegeschwindigkeit (TVI) (E') des basalen Septum in den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM.

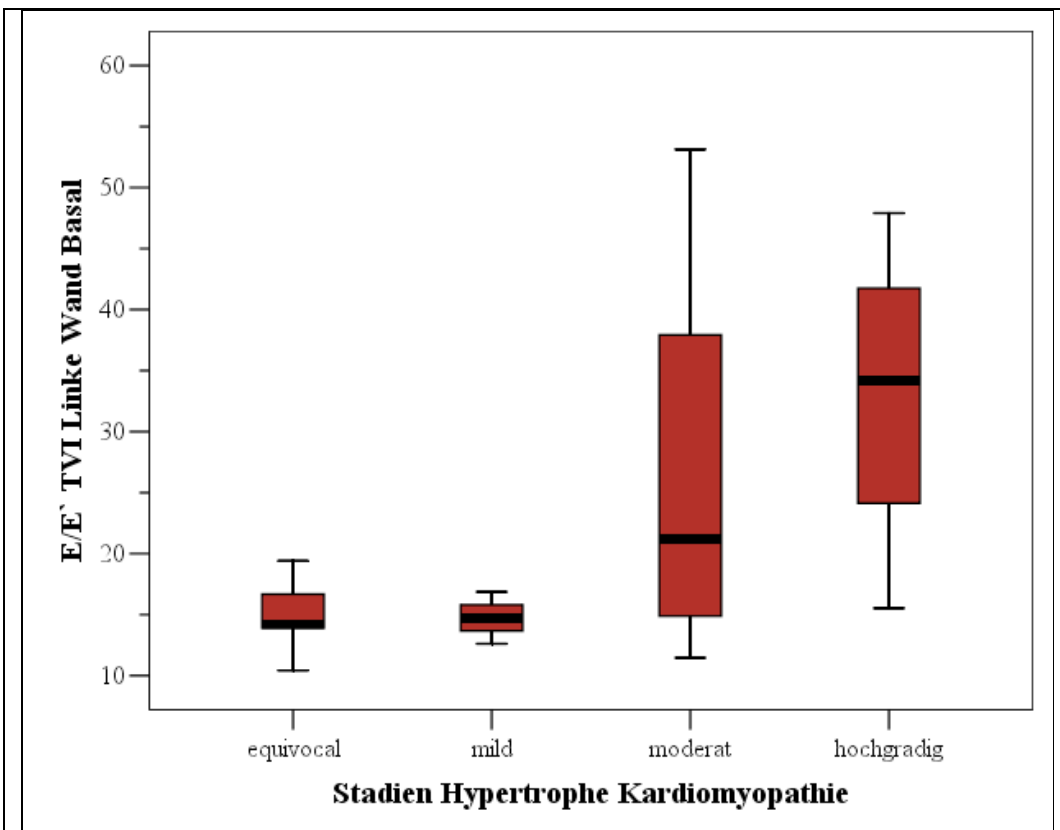


Abbildung 50: Darstellung des Verhältnisses von frühdiastolischer Mitralklappeneinflussgeschwindigkeit (E) zur frühdiastolischen Gewebegeschwindigkeit (TVI) (E') der basalen linken Wand in den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM.

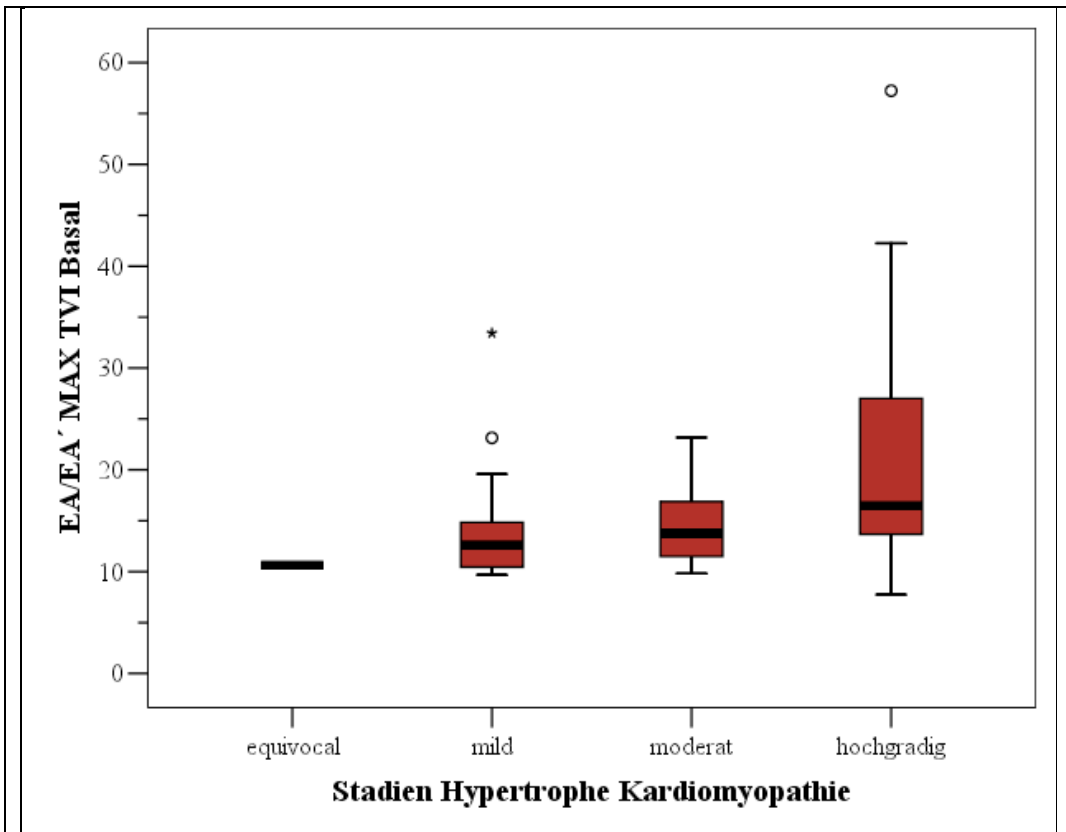


Abbildung 51: Darstellung des Verhältnisses von Mitralklappeneinflussgeschwindigkeit (EA) zur maximalen Gewebegeschwindigkeit (TVI) (EA') der verschmolzenen EA-Welle im basalen Segment des Septums und der linken Wand in den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM. Es wurde der EA'-TVI Maximalwert des basalen Septums und der basalen linken Wand herangezogen.

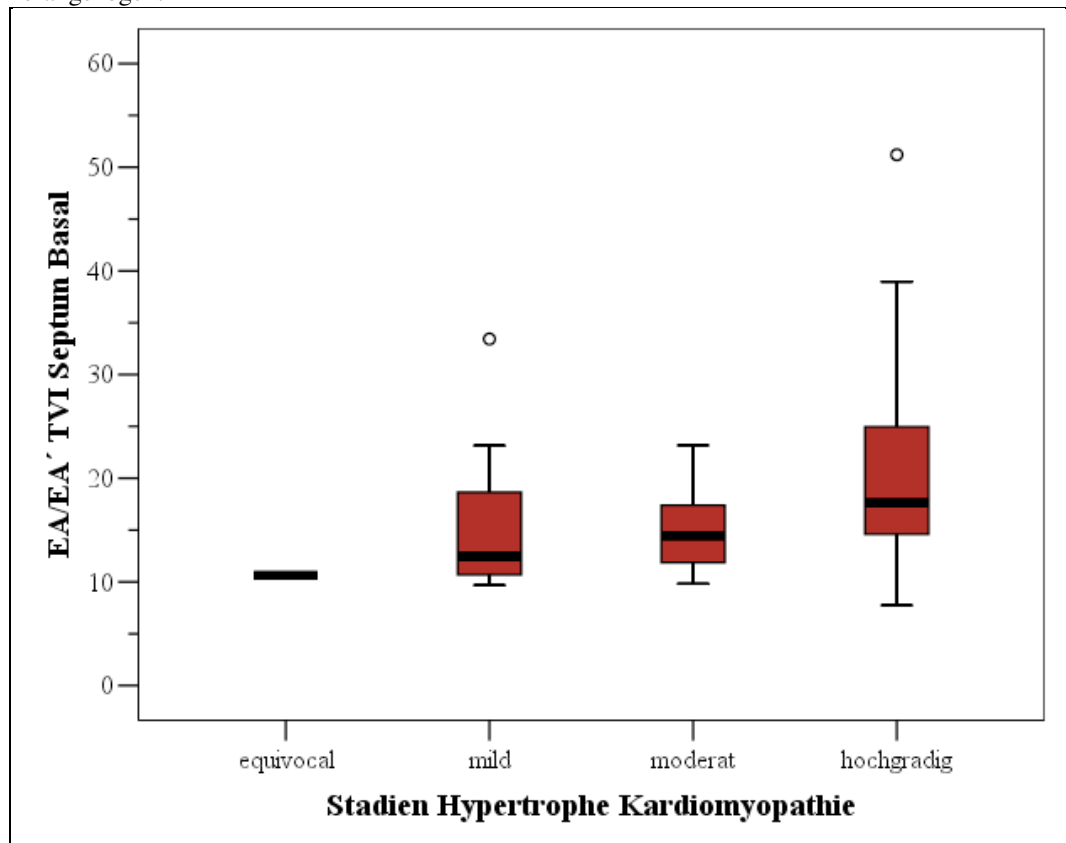


Abbildung 52: Darstellung des Verhältnisses von Mitralklappeneinflussgeschwindigkeit (EA) zur Gewebegeschwindigkeit (TVI) (EA') der verschmolzenen EA-Welle im basalen Septum in den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM.

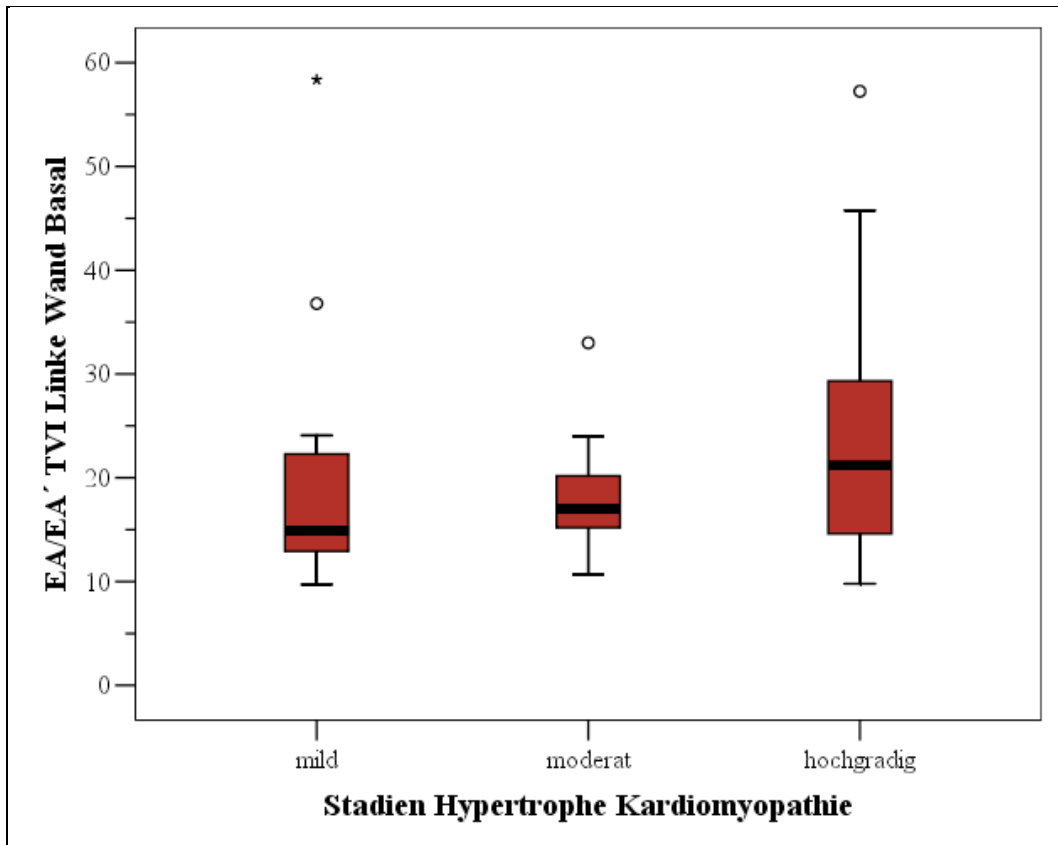


Abbildung 53: Darstellung des Verhältnisses von Mitralklappeneinflussgeschwindigkeit (EA) zu Gewebegeschwindigkeit (TVI) (EA) der verschmolzenen EA-Welle der basalen linken Wand in den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM.

VI. Diskussion

Die Evaluation der myokardialen Funktion bei der feline HCM ist von zentraler Bedeutung, um kranke Tiere zu identifizieren und den Krankheitsverlauf beurteilen zu können. Der Schwerpunkt der bisher veröffentlichten Studien zu diesem Thema liegt auf dem PW-Gewebedoppler sowie der Gewebegeschwindigkeit des Farbgewebedopplers.

Die vorliegende Arbeit ist die erste, die die Verformungsparameter Strain und Strain Rate bei an HCM erkrankten Katzen evaluiert. Die Gewebegeschwindigkeit wird von der Globalbewegung des Herzens beeinflusst. Es kommt zu Tethering-Effekten, bei denen sich benachbarte Myokardsegmente gegenseitig beeinflussen. In der Folge können passive nicht von aktiven Wandbewegungen unterschieden werden. Mit den Verformungsparametern können regionale Wandbewegungsstörungen sensitiver detektiert werden (HEIMDAL et al., 1998; KUKULSKI et al., 2000; EDVARSEN et al., 2001; SUN et al., 2004a).

Von WAGNER (2005) wurden bereits Daten zur Reproduzierbarkeit des Softwareauswertungsprogramms EchoPAC[®] Q-Analyse, klinischen Einflussfaktoren und Referenzwerte bei herzgesunden Katzen veröffentlicht (WAGNER, 2005). SCHILLER (2007) evaluierte die Unterschiede zwischen den in dieser Studie verwendeten Auswertungssoftwareprogrammen EchoPAC[®] 2D-Strain und EchoPAC[®] Q-Analyse sowie den Einfluss von Software- und Aufnahmeeinstellungen bei herzgesunden Katzen. Zudem erstellte SCHILLER (2007) Referenzwerte für die unterschiedlichen Auswertungsprogramme (SCHILLER, 2007).

Ein Schwerpunkt der Untersuchung bestand in der Ermittlung der Schnittebene, die am häufigsten den maximalen Wert der diastolischen Wanddicke anzeigt. Die Ermittlung der maximalen diastolischen Wanddicke erfolgt häufig ausschließlich aus der rechtsparasternalen Kurzachse (CHETBOUL et al., 2005a; MACDONALD et al., 2006b). Zur Ermittlung der maximalen diastolischen Wanddicke wurden die Messwerte der rechtsparasternalen Kurzachse, die basalen und mittleren Segmente der rechten Längsachse und des linksapikalen Vierkammerblickes miteinander verglichen. Zudem wurde evaluiert, wie häufig eine fokale oder symmetrische HCM auftrat.

Des Weiteren wurde das in der herkömmlichen Echokardiographie zur Detektion einer diastolischen Dysfunktion eingesetzte Mitralklappeneinflussprofil mit den

Gewebedopplerdaten in den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM verglichen.

Da das jeweilige Vorzeichen der TVI-, Strain- oder Strain Rate-Wellen definitionsgemäß die Bewegungsrichtung angibt, werden im Folgenden lediglich die betragsmäßigen Werte angegeben, wenn im Text allgemein von Zu- oder Abnahmen gesprochen wird. Demnach wird bei einer Veränderung von -15 cm/s auf -8 cm/s von einer Abnahme gesprochen.

Deskriptiver Teil

Das in der Literatur beschriebene häufigere Auftreten einer HCM bei männlichen Tieren konnte auch in der vorliegenden Studie gezeigt werden (KITTLESON et al., 1999; RUSH et al., 2002; MEURS et al., 2007). So waren in Studie 3 78 % der an HCM erkrankten Tiere männlich. Allerdings wurden in dieser Studie lediglich die in der Klinik vorgestellten Katzen untersucht und nicht randomisiert Katzen einer Region zu der Untersuchung einbestellt.

Wie in der Literatur beschrieben enthielt auch die vorliegende Studie bereits sehr junge Tiere, die an einer HCM erkrankt waren (KITTLESON et al., 1999; RUSH et al., 2002; MEURS et al., 2007). Eine Katze war bereits in einem Alter von zehn Monaten hochgradig an der HCM erkrankt.

In einem frühen Stadium der HCM kann eine Papillarmuskelverdickung ohne eine Hypertrophie auftreten. BRIZARD und Mitarbeiter (2009) wiesen vor allem bei jungen Tieren lediglich eine Verdickung der Papillarmuskeln nach (BRIZARD et al., 2009). In der vorliegenden Arbeit zeigten sich bei fünf der neun als equivocal eingestuft Tiere grenzwertig vergrößerte Papillarmuskeln.

Ein Herzgeräusch trat bei 61 % der erkrankten Katzen auf. In 91 % dieser Fälle war SAM die Ursache für das Herzgeräusch. Dies entspricht 56 % der erkrankten Katzen. Ein Herzgeräusch war somit in weniger Fällen vorhanden als in den von RUSH und Mitarbeitern (2002) beschriebenen 78 % (RUSH et al., 2002). Vor allem für die klinische Untersuchung sollte beachtet werden, dass das Fehlen eines Herzgeräuschs eine HCM nicht ausschließt. Bei den erkrankten Katzen wurden sämtliche in der Literatur beschriebenen klinischen Symptome, wie ein Lungenödem, ein Thoraxerguss und eine ATE beobachtet (TILLEY et al., 1977; LIU et al., 1981; BOYDEN et al., 1984; FOX et al., 1995; BATY et al., 2001; TAUGNER, 2001; SCHOBER, 2002a; CESTA et al., 2005; BRIZARD et al., 2009). Eine ATE konnte bei sieben und ein Perikarderguss bei sechs Tieren

festgestellt werden. In der vorliegenden Studie wurde keine Auswertung zur Todesursache und Überlebenszeit durchgeführt. So kann auch keine Aussage über die Anzahl der Katzen getroffen werden, die an einem plötzlichen Herztod gestorben sind. Da neben einem kongestiven Herzversagen der plötzliche Herztod eine häufige Todesursache bei der HCM der Katze ist, wäre diese Datenerhebung ein interessantes retrospektives Aufarbeitungsthema (LIU et al., 1981; FOX et al., 1995; KITTLESON et al., 1999; ELLIOTT et al., 2000; MARON, 2003).

Vergleich von verschiedenen Messfenstern in drei Schnittebenen zur Ermittlung der maximalen diastolischen Wanddicke

Die Echokardiographie ist der Goldstandard, um die kardiale Funktion und Struktur sowie den Grad der Hypertrophie und so die Krankheitsstadien zu beurteilen (FOX et al., 1995; KITTLESON & KIENLE, 1998; TILLEY et al., 2008). Um die maximale diastolische Wanddicke zu bestimmen, wurde in der vorliegenden Arbeit neben der konventionellen rechtsparasternalen Kurzachsenmessung zusätzlich die Wanddicke in der rechtsparasternalen Längsachse und im linksapikalen Vierkammerblick im basalen und mittleren Segment gemessen. Es wurde die Schnittebene ermittelt, die am häufigsten den maximalen Wert der diastolischen Wanddicke anzeigt. Die Kurzachsenmessungen können im hier verwendeten zweidimensionalen Bild oder mittels M-Mode vorgenommen werden. Bei Messungen mittels M-Mode können jedoch Veränderungen übersehen werden, die nicht die Schnittebene des M-Mode-Cursors betreffen (MARON et al., 1981; PETERSON et al., 1993; FOX et al., 1995; KITTLESON & KIENLE, 1998; TILLEY et al., 2008). Auch HÄGGSTRÖM (2006) empfiehlt, aufgrund der Heterogenität des Auftretens der Hypertrophie im Herzmuskel, eine Untersuchung im 2D-Bild in verschiedenen Schnittebenen, um das Segment mit dem höchsten Grad der Hypertrophie zu detektieren (HÄGGSTRÖM, 2006). Klinisch relevant ist, dass in der vorliegenden Studie eine Hypertrophie mit der ausschließlichen rechtsparasternalen Kurzachsenmessung im 2D-Bild in 20 – 30 % der Fälle unterschätzt wurde. Bei der auch bei Katzen praktizierten M-Mode-Messung wird der oben dargestellte prozentuale Anteil aufgrund der Messung ausschließlich entlang der Schnittebene des M-Mode-Cursors vermutlich noch größer sein.

Die vorliegende Studie zeigte, dass die HCM in 83 % generalisiert und in 17 % der Fälle fokal auftritt. Die fokale Hypertrophie betraf mit 65 % häufiger das

Septum als die linke Wand mit 35 %. Andere Studien wiesen ebenfalls nach, dass die symmetrische Hypertrophie der Herzwände bei der HCM häufiger auftritt als die asymmetrische (VAN VLEET et al., 1980; LIU et al., 1981; FOX et al., 1995; BRIZARD et al., 2009; CARLOS SAMPEDRANO et al., 2009). Je stärker eine symmetrische Wandverdickung auftritt, desto schlechter ist die Prognose (FOX et al., 1995; BRIZARD et al., 2009). Ebenso wie die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten BRIZARD und Mitarbeiter (2009), dass das Septum häufiger von einer asymmetrischen Wandverdickung betroffen ist als die freie Wand (BRIZARD et al., 2009). Dies steht im Gegensatz zu den Befunden von KITTLESON und Mitarbeiter (1999). Hier war die freie Wand häufiger betroffen als das Septum (KITTLESON et al., 1999).

Die maximale Wanddicke wurde am häufigsten in der Kurzachse und in der rechtsparasternalen Längsachse unter Einbezug der basalen und mittleren Segmente gemessen. Das basale Segment des Septums zeigte am häufigsten die am stärksten hypertrophierte Stelle im Myokard. Der Wanddickenvergleich zwischen den einzelnen Schallebenen mittels Bland-Altman-Analyse ergab, dass der Großteil der Werte innerhalb der 1,96-fachen Standardabweichung lag. Da die Stadieneinteilung bei der HCM jedoch im mm-Bereich erfolgt, führen schon kleine Abweichungen zu einer anderen Stadienzuordnung der Katzen oder zu einer Diagnose der HCM. Daher sind auch innerhalb des Intervalls der 1,96-fachen Standardabweichungen die Differenzen klinisch relevant.

Die Messungen aus dem linksapikalen Vierkammerblick zeigten die größten Differenzen zum Maximalwert. In dieser Studie wurden die Messungen aus dem linksapikalen Vierkammerblick bei manchen Katzen von der Auswertung ausgeschlossen, da eine eindeutige Abgrenzung der Endokardgrenzen aufgrund der 2D-Bildqualität nicht immer möglich war. Messungen aus dem rechtsparasternalen Längsachsenblick zeigten eine bessere Übereinstimmung mit dem Maximalwert als Messungen aus dem linksapikalen Vierkammerblick. Dies kann im Gegensatz zum linksapikalen Vierkammerblick neben der Qualität des B-Bildes auf die zweidimensionale Eigenschaft der Echokardiographie zurückgeführt werden. Das heißt, dass schon kleine Veränderungen im Schallwinkel einen anderen Schnitt durch das Herz bewirken. Da die Hypertrophien, wie in der vorliegenden Arbeit dargestellt, nicht immer homogen über das Herz verteilt sind, kann beim gleichen Tier ein Segment an einer Stelle geschnitten werden, an der es fokal hypertrophiert ist, während das Segment in

einer anderen Schnittebene im Normbereich liegen kann. Als Folge des Einbezugs der rechtsparasternalen Kurzachse als ausschließlichen Parameter für die Einteilung der erkrankten Katzen in die verschiedenen HCM-Krankheitsstadien wären ca. 16 % der Katzen einem anderen Krankheitsstadium zugeordnet worden. Bei den Ergebnissen ist zu beachten, dass zum besseren Vergleich in dieser Studie ausschließlich die maximale Wanddicke zur HCM-Stadieneinteilung einbezogen wurde. Die Stadieneinteilung in den übrigen Studien dieser Arbeit erfolgte neben der Wanddickenmessung zusätzlich anhand der Vorhofgröße. Bei der Beurteilung der Ergebnisse muss als weiterer Einflussfaktor die Intra- und Interobserver-Variabilität berücksichtigt werden. So konnten SIMPSON und Mitarbeiter (2007) bei dem IVSd eine Interobserver-Variabilität von $20,77 \% \pm 6,87 \%$ feststellen (SIMPSON et al., 2007). Ergebnisse einer Studie von WESS und Mitarbeitern (2010) zeigten jedoch eine Intraobserver-Variabilität von 2,6 % beim IVSd und 3,3 % bei der LVPWd (WESS et al., 2010a).

Um den Grad der Hypertrophie sicher zu diagnostizieren, ist es daher empfehlenswert, alle drei Ultraschallebenen auszuwerten. Falls dies für den klinischen Gebrauch zu aufwendig ist, empfiehlt sich zusätzlich zur parasternalen Kurzachsenmessung zumindest die Messung der basalen und mittleren Segmente aus der rechten Längsachse.

Gewebedopplerparameter bei der HCM

Nachfolgend werden zunächst die Ergebnisse des Vergleichs der beiden Auswertungsmethoden EchoPAC[®] 2D-Strain-Dopplermethode und EchoPAC[®] Q-Analyse diskutiert. Anschließend werden die Auswertungen mittels des Softwareauswertungsprogramms EchoPAC[®] Q-Analyse in den verschiedenen Stadien der HCM besprochen.

Das Softwareauswertungsprogramm EchoPAC[®] 2D-Strain-Dopplermethode und EchoPAC[®] Q-Analyse wurden miteinander verglichen. Die EchoPAC[®] 2D-Strain-Dopplermethode wurde für den Vergleich der Gewebedopplerdaten in den einzelnen Krankheitsstadien aus den drei EchoPAC[®] 2D-Strain-Methoden ausgewählt, da diese bei SCHILLER (2007) bei Katzen die besten Ergebnisse der Intrareader-Reproduzierbarkeit erbrachte. Zudem wurden in Vorarbeiten zu dieser Studie Katzen mit HCM mit der EchoPAC[®] 2D-Strain-Kombimethode und der EchoPAC[®] 2D-Strain-Graubildmethode ausgewertet. Die dabei gezeigte

schlechtere Trackingqualität der EchoPAC[®] 2D-Strain-Kombimethode und der EchoPAC[®] 2D-Strain-Graubildmethode führte zu einem Ausschluss einer größeren Anzahl von Wandsegmenten im Gegensatz zur EchoPAC[®] 2D-Strain-Dopplermethode. Daher wurde ausschließlich letztgenannte für den Vergleich mit dem Programm EchoPAC[®] Q-Analyse herangezogen. Theoretisch hätten die EchoPAC[®] 2D-Strain-Graubildmethode und die ebenfalls von SCHILLER (2007) untersuchte EchoPAC[®] 2D-Strain-Kombimethode die besseren Ergebnisse zeigen müssen, da beide Methoden dopplerunabhängige Verfahren (mit-)nutzen. Damit sind die beiden Verfahren unabhängiger von dem zu Fehlmessungen führenden Winkelfehler. Dennoch traten bei SCHILLER (2007), wie auch in den Vorarbeiten zu dieser Studie, durch den kombinierten Algorithmus bei der EchoPAC[®] 2D-Strain-Kombimethode häufiger unruhigere Kurven und nicht auswertbare Segmente auf als bei der rein gewebedopplerbasierten EchoPAC[®] 2D-Strain-Dopplermethode (SCHILLER, 2007). Die Ergebnisse von Studien, die das Speckle-Tracking evaluierten und die in der Detektion von myokardialen Funktionsstörungen eine gute Reproduzierbarkeit und eine gute Korrelation zu anderen Methoden wie dem Gewebedoppler und MRT zeigten (LEITMAN et al., 2004; NOTOMI et al., 2005; BECKER et al., 2006; CHO et al., 2006; MODESTO et al., 2006), scheinen bei der Datenauswertung nicht auf Katzen übertragbar zu sein.

Die EchoPAC[®] 2D-Strain-Dopplermethode zeigte jedoch ebenfalls bei der Offline-Datenanalyse Probleme. Bereits beim Tracken wurde die Herzwand häufig nicht richtig erkannt. Das Auswertungsprogramm lehnte, wie bei SCHILLER (2007), die Trackingqualität oft als nicht ausreichend ab. Da dies in einem Großteil der Fälle auftrat, wurden nicht alle Katzen ausgeschlossen, deren Trackingqualität als „nicht annehmbar“ beurteilt wurde. Es wurden nur die Katzen ausgeschlossen, bei denen die ROI auch nach mehrfachem Nachtracken nicht dem Myokard folgten. Bei Katzen scheint die Bildqualität für das semiautomatische Auswerten nicht immer auszureichen. Dies kann daran liegen, dass bei Katzen aufgrund der hohen Herzfrequenz sehr hohe Bildraten erforderlich sind. Zudem tragen bei Katzen Faktoren wie Unruhe und Atmung, welche bei erkrankten Katzen noch mehr zum Tragen kommen, zu einer schlechteren Bildqualität bei. Bei der Auswertung desselben Ultraschallbildes eines Patienten konnten aufgrund dieser schlechteren Bildqualität bei der EchoPAC[®] 2D-Strain-Dopplermethode insgesamt weniger ausgewertete Untersuchungen denen der EchoPAC[®] Q-

Analyse gegenübergestellt werden. Auch bei SCHILLER (2007) zeigte die EchoPAC[®] Q-Analyse im Vergleich der Softwareauswertungsmethoden insgesamt die beste Reproduzierbarkeit (SCHILLER, 2007).

Der am besten auszuwertende Gewebedopplerparameter, die TVI, zeigte in der vorliegenden Arbeit bei beiden Methoden auch die beste Übereinstimmung. Die Strain Rate korrelierte bei beiden Methoden hingegen am schlechtesten.

Allerdings ist bei dem direkten Vergleich der beiden Methoden zu beachten, dass bei SCHILLER (2007) die Strain Rate- und Strain-Werte gemessen mit der EchoPAC[®] 2D-Strain-Dopplermethode meist etwas höher lagen als die mittels EchoPAC[®] Q-Analyse gemessenen Werte. So existieren für beide Methoden auch getrennte Referenzwertbereiche (SCHILLER, 2007). Daher wurde zusätzlich zum MW-Vergleich noch eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Die Bland-Altman-Analyse zeigte, dass sich der Großteil der Werte innerhalb der 1,96-fachen Standardabweichung befand. Die ROC-Kurven zeigten geringgradig bessere Werte für das Integral der EchoPAC[®] Q-Analyse.

Die Gewebedopplerparameter gemessen mit der EchoPAC[®] 2D-Strain-Methode wurden in Vorarbeiten zu dieser Studie bei 134 Katzen in den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM ausgewertet (SARKAR et al., 2007). Die Gewebedopplerparameter zeigten über die Krankheitsstadien der HCM einen ähnlichen Verlauf wie die Parameter der EchoPAC[®] Q-Analyse, jedoch mit weniger Signifikanzen zwischen den Krankheitsstadien. Die Überschneidungen zwischen den einzelnen Krankheitsstadien waren zudem größer. Aufgrund der schlechteren Trackingqualität traten häufig nicht annehmbare Segmente auf. Diese kamen bei Messungen der linken Wand häufiger vor als im Septum. Auch bei WAGNER (2005) waren die Variationskoeffizienten (VK) in der linken Wand höher und bei SCHILLER (2007) das Septum besser reproduzierbar als die linke Wand. Vermutlich ist dies bei der Katze durch Winkelfehler bei der Messung des kugelförmigen Herzens bedingt (WAGNER, 2005; SCHILLER, 2007). Der Einbezug der als qualitativ nicht ausreichend beurteilten Bilder in die Auswertung könnte bei der EchoPAC[®] 2D-Strain-Dopplermethode unter anderem zu den großen Überschneidungsbereichen und den seltenen signifikanten Unterschieden zwischen den einzelnen Krankheitsstadien der HCM beigetragen haben.

Aufgrund der oben beschriebenen schlechteren Auswertbarkeit beim Tracken und der unruhigen Kurven bei der EchoPAC[®] 2D-Strain-Software wurde bei der weiteren Betrachtung der erkrankten Katzen in den verschiedenen

Krankheitsstadien der HCM ausschließlich die EchoPAC[®] Q-Analyse verwendet. Die klinische Anwendbarkeit des Softwareauswertungsprogramms EchoPAC[®] 2D-Strain-Dopplermethode bei erkrankten Katzen ist zumindest zurzeit aufgrund der beschriebenen Probleme begrenzt. Das Auswertungsprogramm EchoPAC[®] Q-Analyse scheint für die Auswertung der Ultraschallaufnahmen bei Katzen geeigneter.

In der vorliegenden Studie detektierte der Gewebedoppler der EchoPAC[®] Q-Analyse bei den erkrankten Katzen eine systolische und diastolische myokardiale Dysfunktion. Die TVI zeigte bereits bei mild erkrankten Katzen eine verminderte diastolische Funktion an. Signifikante Unterschiede konnten bei der TVI der E-Welle zwischen den mild erkrankten und den gesunden Katzen festgestellt werden. Andere tiermedizinische wie auch humanmedizinische Studien ergaben ebenfalls eine signifikant erniedrigte Maximalgeschwindigkeit der E-Welle bei an HCM Erkrankten im Vergleich zu Gesunden. Eine niedrige E-Welle zeigt eine verminderte diastolische Funktion an. MACDONALD und Mitarbeiter (2006) detektierten bei 80 % der untersuchten Katzen mit einer HCM eine verminderte E-Welle. Diese erniedrigte frühdiastolische Geschwindigkeit war sowohl radial als auch longitudinal zu beobachten. Die meisten tiermedizinischen Studien vergleichen lediglich kranke mit gesunden Tieren und unterteilen diese nicht weiter in verschiedene Krankheitsstadien (GAVAGHAN et al., 1999; MATSUMURA et al., 2002; KOFFAS et al., 2006; MACDONALD et al., 2006b; SIMPSON et al., 2009). In der vorliegenden Studie konnten auch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Stadien der HCM beobachtet werden. Zwischen den gesunden und als equivocal eingestuften Tieren konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, obwohl eine Tendenz zu niedrigeren frühdiastolischen Geschwindigkeiten bei den als equivocal eingestuften Katzen zu erkennen war. Dies kann auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden. Die Gruppe der als equivocal eingestuften Katzen war mit neun Tieren vermutlich zu klein, um signifikante Unterschiede festzustellen. Zudem besteht eine Limitation der Studie darin, dass die Katzen, die als gesund eingestuft wurden, sehr jung waren. Das heißt, dass die gesunden Katzen vielleicht bereits eine Dysfunktion hatten, jedoch noch keine Hypertrophie zeigten. Zudem befanden sich unter den als equivocal eingestuften Tieren auch zwei Maine Coon-Katzen, für die CHETBOUL und Mitarbeiter (2005)

Referenzwerte bis 6,1 mm ermittelten (CHETBOUL et al., 2005a). So war bei den als equivocal eingestuften Tieren unklar, ob sie gesund oder an einer HCM erkrankt waren. Um diese Tiere eindeutig klassifizieren zu können, wären Nachuntersuchungen notwendig. Interessant ist allerdings, dass eine Tendenz zu niedrigeren E-Wellen gegenüber gesunden Katzen besteht. Wenn weitere Studien diese Tendenz bestätigen, könnte der Gewebedoppler als Früherkennungsmethode angewendet werden. Es gibt Studien zu der humanen und auch der felines HCM, bei denen mittels Gewebedoppler bereits Veränderungen, die eine Dysfunktion anzeigen, festgestellt wurden als noch keine Hypertrophie vorlag. Der Gewebedoppler zeigte sich hier den konventionellen echokardiographischen Methoden wie dem Mitralklappeneinflussprofil und dem Pulmonalveneneinflussprofil überlegen (CHETBOUL et al., 2006a; CHETBOUL et al., 2006b; CHETBOUL et al., 2006c). So fanden NAGUEH und Mitarbeiter (2001) bei reduzierten systolischen und frühdiastolischen Gewebedopplergeschwindigkeiten eine 93 % Spezifität und eine 100 % Sensitivität, um Menschen zu identifizieren, die eine kausale Mutation für die familiäre HCM jedoch keine Hypertrophie der Herzwand aufwiesen. Die konventionellen echokardiographischen Methoden wie die Messungen des Mitralklappeneinflussprofils, des Pulmonalvenenprofils und die des 2D-Bildes zeigten hingegen keinen Unterschied zwischen den gesunden und mutationspositiven Patienten ohne Hypertrophie. Dies konnte in einem Kaninchenmodell für die humane HCM bestätigt werden (NAGUEH et al., 2000; NAGUEH et al., 2001; CARDIM et al., 2002b; CARDIM et al., 2002a; HO et al., 2002; NAGUEH et al., 2003). Auch bei Katzen mit nicht hypertrophierten Herzen konnten verminderte frühdiastolische Gewebedopplergeschwindigkeiten sowie ein verringertes E/A-Verhältnis detektiert werden. Sogar bei 50 % der noch nicht hypertrophierten Herzen von MYBPC3-mutationspositiven Katzen detektierte der Gewebedoppler ebenfalls eine verminderte frühdiastolische TVI (CHETBOUL et al., 2006a; CHETBOUL et al., 2006c; MACDONALD et al., 2007; CARLOS SAMPEDRANO et al., 2009).

In der vorliegenden Studie zeigte sich die E-Welle des Gewebedopplers der E-Welle des Mitralklappeneinflussprofils in der Detektion einer Dysfunktion überlegen. Auch andere Studien zeigten, dass der Gewebedoppler eine direktere Methode ist, die intrinsischen myokardialen Eigenschaften zu messen als die Messung mittels Blutflussdoppler (GAVAGHAN et al., 1999). Klinisch relevant

ist, dass die E-Welle eine diastolische Dysfunktion anzeigen kann. Ein in der vorliegenden Studie ermittelter Cut-off-Wert von $-3,6$ cm/sec konnte zwischen gesunden und kranken Tieren mit einer Spezifität von 82 % und einer Sensitivität von 86 % unterscheiden. Eine weitere Gruppeneinteilung anhand von Cut-off-Werten ist nicht sinnvoll, da es zu großen sich überlappenden Bereichen zwischen den verschiedenen Krankheitsstadien kommt. Dies kann neben den technischen Fehlerquellen darauf zurückzuführen sein, dass – wie die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen – die Wanddicke nicht alleine die Variabilität der Wellen, anhand derer die Katzen in die Stadien eingeteilt wurden, erklären kann und so auch nicht mit dem Grad der Dysfunktion übereinstimmen muss. Allerdings wurden vor allem ab dem moderaten Krankheitsstadium zumeist nur noch sehr niedrige Gewebegeschwindigkeiten der E-Wellen gemessen, sodass die Sensitivität des Gewebedopplers hier ausreichte. In den seltenen Fällen, in denen auch die gesunden Katzen niedrige Gewebedopplerwerte zeigten, wäre es interessant, Nachkontrollen durchzuführen, um zu evaluieren, ob diese noch eine Hypertrophie entwickeln.

Bei den Ergebnissen der Messungen der Strain Rate, die die lokalen Veränderungen sensitiver misst als die Gewebegeschwindigkeit, konnte die gleiche Tendenz zu einer kleineren E-Welle beobachtet werden wie bei der Gewebegeschwindigkeit. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Krankheitsstadien traten jedoch, im Gegensatz zur TVI, selten auf. Dies kann damit zusammenhängen, dass die Strain Rate durch die mathematische Berechnung der Autokorrelationsmethode durch Hintergrundrauschen stärker beeinflusst wird als die TVI (STOYLEN, 2005). Andere Studien beschreiben, dass die Strain Rate und die Strain der Gewebegeschwindigkeit bei der Detektion von regionalen Funktionsstörungen und bei der Differenzierung diastolischer Erkrankungen überlegen sind. Dies kann durch die fehlende Beeinflussung durch andere Segmente erklärt werden (HEIMDAL et al., 1998; URHEIM et al., 2000; ARNOLD et al., 2001; WEIDEMANN et al., 2001). Andererseits hat die Strain Rate bei der Katze hohe VK (WAGNER, 2005; SCHILLER, 2007). Weitere Studien konnten zeigen, dass die Strain Rate stärker von der Bildqualität abhängt als die Strain, und dass es schwieriger ist, Spitzengeschwindigkeiten zu erkennen (ITO et al., 2006). Katzen haben höhere Herzfrequenzen und sind unruhiger als Menschen und atmen während der Datenakquirierung. Dies trägt unter anderem zu einer schlechteren Auswertbarkeit der Bilder bei. Auch in der vorliegenden

Studie waren die Strain Rate-Kurven unruhiger als die Gewebegeschwindigkeitskurven.

Die A-Welle zeigte mit zunehmendem Krankheitsstadium zunächst einen Anstieg, um dann wieder abzufallen. Dies entspricht dem der HCM zugrundeliegenden Pathomechanismus einer diastolischen Dysfunktion. Die atriale Systole, die bei Gesunden lediglich zu ca. 15 – 25 % der Füllung des Ventrikels beisteuert, trägt mit Fortschreiten der Dysfunktion einen immer größeren Anteil an der Füllung. Im Verlauf der HCM werden die Füllungsdrücke durch die erhöhte Kammersteifheit so hoch, dass auch der Vorhof keinen maßgeblichen Teil mehr zur Füllung beiträgt. Zusätzlich kann eine Beeinträchtigung der systolischen Funktion des Atriums vorliegen. Die A-Welle wird wieder kleiner (SCHÖBER, 2002b; GROBAN, 2003). So beschrieben auch KOFFAS und Mitarbeiter (2006) bei asymptomatisch an HCM erkrankten Katzen eine signifikant höhere A-Welle als bei gesunden Katzen (KOFFAS et al., 2006). Bei der HCM konnte eine inverse Beziehung zwischen Tau und der A-Welle gefunden werden. Das heißt, dass bei einer eingeschränkten Relaxation aber erhaltener linksatrialer Kontraktionsfähigkeit die A-Welle ansteigt. Bei gesunden Katzen ist die Korrelation zwischen Tau und der A-Welle negativ (SCHÖBER et al., 2003). Wie bei der E-Welle beschrieben kommt es bei der A-Welle zu Überschneidungen der Werte zwischen den verschiedenen HCM-Krankheitsstadien. Dies kann auch bei der A-Welle damit zusammenhängen, dass die Katzen sich individuell, ungeachtet gleicher Stadieneinteilung und damit Wanddicke, in einer anderen Phase der Dysfunktion befinden können.

Interessant ist, dass sich die verschmolzene EA-Welle im Verlauf der verschiedenen HCM-Krankheitsstadien ähnlich der singulären A-Welle verhalten kann. So zeigten bei den mild erkrankten Katzen manche Segmente erst einen leichten Anstieg der EA-Welle, um dann zum höheren HCM-Krankheitsstadium wieder abzufallen. Die A-Welle scheint einen nicht unerheblichen Anteil an dem Verlauf der verschmolzenen EA-Welle zu tragen. Dies unterstreicht die Bedeutung der bereits von WAGNER (2005) festgestellten Unterscheidung der Befundung von verschmolzenen EA-Wellen und singulären E-Wellen. Zudem konnten in der vorliegenden Studie signifikante Mittelwertunterschiede zwischen singulären E-Wellen zu verschmolzenen EA-Wellen festgestellt werden. Der von WAGNER (2005) beschriebene Summationseffekt wurde somit bestätigt (WAGNER, 2005). Die von CHETBOUL und Mitarbeitern (2004) gefundenen

ähnlichen MW der singulären und verschmolzenen Wellen konnten dagegen in dieser Studie nicht bestätigt werden (CHETBOUL et al., 2004). Der Summationseffekt trägt bei den sich im Verlauf über die Stadien gegenläufig verhaltenden singulären E- und A-Wellen dazu bei, dass bei verschmolzenen EA-Wellen über die Krankheitsstadien hinweg selten signifikanten Unterschiede gezeigt werden konnten. Ein Problem bei der Verschmelzung von E- und A-Wellen besteht darin, dass es vorkommen kann, dass bei der Gewebegeschwindigkeit wie auch der Strain Rate Wellen zum Zeitpunkt des Verschmelzens oder Trennens ausgewertet werden. Diese Übergangsformen zeigen zu niedrige oder zu hohe Werte an (siehe Abb. 8, Kapitel III 5.5.3.1). Daher ist es sinnvoll, von einer Wand mehrere Aufnahmen anzufertigen. Eventuell könnte man die Katze beruhigen oder etwas aufregen und dann die Aufnahmen wiederholen, um die Herzfrequenz zu ändern. Hierdurch wird ausgeschlossen, dass ein Übergangsmuster ausgewertet wird. Dass bei einer Untersuchung einer Katze getrennte und verschmolzene Wellen auftreten können, beschrieben auch KOFFAS und Mitarbeiter (2006) (KOFFAS et al., 2006). SCHILLER (2007) fand bei derselben Katze in derselben Aufnahme je nach Auswertungsprogramm verschmolzene EA-Wellen und singuläre E-Wellen (SCHILLER, 2007). Je fortgeschrittener das Krankheitsstadium, desto häufiger traten in dieser Studie verschmolzene EA-Wellen auf. Neben dem Krankheitsstadium kann ein Einfluss der Herzfrequenz auf die Auftretenshäufigkeit von verschmolzenen EA-Wellen nicht ausgeschlossen werden. KOFFAS und Mitarbeiter (2006) fanden bei Katzen mit HCM häufiger verschmolzene EA-Wellen als bei gesunden Katzen und dies bereits bei einer niedrigeren Herzfrequenz (KOFFAS et al., 2006).

Bei einem fraglichen Befund der Gewebegeschwindigkeitsmessungen ist es sinnvoll, weitere Gewebedopplerparameter in die Befundung mit einzubeziehen. So zeigten Studien, dass die maximale diastolische Akzeleration und Dezeleration bei an HCM erkrankten Katzen signifikant kleiner ist als bei herzgesunden Katzen. Die Akzelerations- und Dezelerationszeiten sowie die IVRT sind verlängert und dass E/A-Verhältnis ist vermindert (GAVAGHAN et al., 1999; KOFFAS et al., 2006). Neben einer reduzierten diastolischen Geschwindigkeit finden sich bei der humanen HCM auch ein höherer E/A-Heterogenitätsindex und eine höhere TtP-E-Welle, eine höhere diastolische Asynchronität bezüglich des Auftretens von TtP-E-Wellen sowie ein kleineres E-Wellenintegral (CARDIM et

al., 2002b). In der vorliegenden Studie wurden diese Parameter nicht mit in die Auswertung einbezogen.

Eine Differentialdiagnose bei Katzen im equivocalen Stadium oder mit einer sehr milden Hypertrophie und einer myokardialen Dysfunktion ist die RCM. Neben den typischen massiven Fibrosen, dem hochgradig vergrößerten linken und rechten Atrium kann es bei der RCM auch zu einer diastolischen Dysfunktion und selten zu einer milden Hypertrophie kommen. Als Unterscheidungsmerkmale zwischen einer HCM und einer RCM können die hellen Echos der endokardialen Oberfläche bei der RCM dienen. Auch wenn bei der HCM kleine begrenzte Stellen einer endokardialen Fibrose auftreten können, so sind diese bei der RCM ausgeprägter und nicht lokal begrenzt. Bei der RCM können beide Atrien trotz physiologischer oder nur mild hypertrophierter Kammerwände massiv vergrößert sein. Kommt es bei der RCM zu einer Hypertrophie, so ist diese meist fokal. Bei der RCM können im Myokard fokale hyperechoische Areale oder diffuse Flecken zu sehen sein. SAM wie auch eine gestörte myokardiale Faseranordnung sind bei der RCM ungewöhnlich (FOX, 2004). Die beschriebenen echokardiographischen Veränderungen wurden zur Unterscheidung der HCM von der RCM in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt. Nicht eindeutige Fälle wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Es wurde allerdings keine pathologische Untersuchung durchgeführt.

Interessant ist, dass bei den in dieser Arbeit untersuchten Katzen mit HCM auch eine massive systolische Funktionsstörung auftrat. Die S-Wellen und die Strain nahmen mit zunehmendem Krankheitsstadium signifikant ab. Es besteht die Theorie, dass zu Beginn der Krankheit eine myokardiale systolische Dysfunktion auftritt und erst dadurch der Stimulus für eine Hypertrophie entsteht (MARIAN, 2000; NAGUEH et al., 2001). Sekundär zu dieser systolischen Dysfunktion entsteht durch Hypertrophie und Fibrose die diastolische Dysfunktion (MARIAN, 2000; MARIAN et al., 2001; MACDONALD et al., 2007). Die systolische Funktion wird zudem von einer diastolischen Dysfunktion beeinflusst und umgekehrt. So kommt es bei einer diastolischen Dysfunktion zu einer verzögerten oder inkompletten Rückkehr der prä-systolischen Länge und des Spannungszustandes der Myofibrillen (SCHOBER, 2002b). Bei der humanen HCM ist die systolische Funktion gegenüber herzgesunden Menschen vermindert. Diese Verminderung der Geschwindigkeit konnte sich in den hypertrophierten

wie auch in den nicht hypertrophierten Segmenten zeigen (TABATA et al., 2000). In einer Studie über Patienten mit einer HCM war die Strain gegenüber herzgesunden Menschen signifikant reduziert (YANG et al., 2003). In der vorliegenden Studie konnte bei der Strain sogar ein signifikanter Unterschied zwischen gesunden und als equivocal eingestuften Katzen gefunden werden. Die Strain ist bei der Detektion von regionalen Funktionsstörungen sensitiver als die Gewebegeschwindigkeit (ARNOLD et al., 2001; WEIDEMANN et al., 2001). Allerdings kann sich die Strain auch bei Stress erhöhen oder bei veränderten Lastkonditionen abnehmen. Die Strain zeigt eine Korrelation zum Schlagvolumen des Herzens und Variationen mit dem Füllungszustand des Herzens (WILKENSCHOFF et al., 1998; GREENBERG et al., 2002; WEIDEMANN et al., 2002; PIERRE-JUSTIN et al., 2005). Die Auswertung der Strain ergab bei WAGNER (2005) niedrigere VK als die Strain Rate. Dies resultiert wahrscheinlich aus der geringeren Fehleranfälligkeit der Strain aufgrund der Artefaktreduktion durch Integration aus der Strain Rate (WAGNER, 2005).

Ein weiterer Indikator für die vorliegende systolische Dysfunktion ist das Auftreten von PSS bei den untersuchten Katzen mit HCM. PSS ist bei der humanen wie auch felines HCM beschrieben (PAI & GILL, 1998; SONG et al., 2003; CHETBOUL et al., 2006a; CHETBOUL et al., 2006b). Auch wenn in dieser Studie das Auftreten von PSS bei den gesunden Katzen nicht ausgewertet wurde, so kann davon ausgegangen werden, dass die in der Literatur beschriebenen Angaben zu dem Auftreten von PSS ebenfalls für diese Studie gelten. Demnach kommt PSS bei Erkrankten häufiger vor. Der Peak ist höher und tritt verzögert auf. PSS ist vor allem longitudinal ausgeprägt (VOIGT et al., 2003; CHETBOUL et al., 2006a; CHETBOUL et al., 2006b; KOFFAS et al., 2006). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen diese Studien. Mit zunehmendem Krankheitsstadium trat PSS häufiger auf. Allerdings konnte mit zunehmendem Krankheitsstadium, im Gegensatz zu der in der Literatur beschriebenen Zunahme der Größe des PSS, in dieser Studie eine Abnahme des PSS beobachtet werden. Dies lässt sich damit erklären, dass PSS ein Vorgang ist, der je nach Ischämie- und Kinesieform des Myokards aktive und passive Komponenten beinhaltet (SKULSTAD et al., 2002; CITRO & GALDERISI, 2005). Bei der HCM ist die aktive Komponente, die auch die reguläre systolische Funktion beeinträchtigt, wie anhand der kleineren S-Welle und der Abnahme der Strain bei den erkrankten Katzen zu beobachten war, pathologisch verändert. Dies führt dazu, dass das

geschädigte Myokard auch bei der PSS-Welle mit zunehmender Erkrankung nicht mehr seine volle Funktion ausüben kann, und es so mit zunehmendem Krankheitsstadium zu einer kleineren PSS-Welle kommt.

Bei wenigen untersuchten Katzen mit HCM zeigte ein Teil der Myokardsegmente eine Verlängerung in der Systole anstelle einer Verkürzung, also eine positive Strain. RAJIV und Mitarbeiter (2004) beschrieben ebenfalls nicht nur erniedrigte Strain-Wellen bei der HCM, sondern auch eine positive Strain (RAJIV et al., 2004). Diese ist neben dem Auftreten von PSS ein weiterer Hinweis auf eine Störung der physiologischen Bewegungsabläufe bei der HCM.

Im Laufe der HCM kann es zu einer Veränderung des zeitlichen Ablaufs bei den Kontraktions- und Relaxationsvorgängen kommen. Eine Asynchronie zwischen den Kontraktions- und Relaxationsvorgängen und innerhalb der Segmente bei der HCM ist jedoch kontrovers beschrieben (OKI et al., 2000; CARDIM et al., 2002b; GROBAN, 2003; SCHOBER et al., 2003; RAJIV et al., 2004; PETRIE, 2005; KOFFAS et al., 2006). Manche Autoren postulieren, dass es im Verlauf der HCM zu einer zunehmenden zeitlichen wie auch räumlichen Ungleichmäßigkeit sowie zu einer erhöhten regionalen Variabilität und Asynchronität der systolischen und diastolischen Zeitpunkte bis zum Auftreten der Geschwindigkeitsmaxima und der Dauer der Ejektion sowohl in hypertrophierten als auch in nicht hypertrophierten Wandsegmenten kommt (OKI et al., 2000; RAJIV et al., 2004). Andere Studien zeigen, dass bei Katzen mit HCM die physiologisch bei gesunden Katzen vorliegende Heterogenität und Asynchronität verloren gehen (KOFFAS et al., 2006). Das zeitliche Auftreten wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

Wie in der Literatur beschrieben, zeigten die meisten der an HCM erkrankten Katzen in der vorliegenden Studie eine normale FS. Bei an HCM erkrankten Katzen kann der enddiastolische linksventrikuläre Durchmesser noch im Normbereich liegen. Die endsystolischen linksventrikulären Dimensionen sind häufiger verkleinert, so dass die FS entweder im Normbereich liegt oder mit über 60 % vergrößert ist (FOX et al., 1995). Auch SAMPEDRANO und Mitarbeiter (2006) beschrieben, dass die systolischen Funktionsparameter trotz erhaltener oder erhöhter FS erniedrigt waren. Die erniedrigten systolischen Gewebedopplerparameter traten in der vorliegenden Studie wie bei SAMPEDRANO und Mitarbeitern (2006) auch in nicht hypertrophierten Segmenten auf (CARLOS SAMPEDRANO et al., 2006). Bei KOFFAS und Mitarbeitern (2006) zeigten asymptomatisch an HCM erkrankte Katzen ohne

LVOT bei erhaltener FS niedrigere systolische TVI-Werte als gesunde Katzen (KOFFAS et al., 2006). Die FS zeigte je nach Studie von CHETBOUL und Mitarbeitern (2005) bei Katzen eine Korrelation zu manchen systolischen TVI-Parametern oder war bei Hunden unabhängig von den systolischen longitudinalen TVI-Parametern (CHETBOUL et al., 2005a; CHETBOUL et al., 2005b).

In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich die Gewebedopplerparameter in den Wänden longitudinal analysiert. Da sich in anderen Studien HCM-bedingte Veränderungen longitudinal früher und stärker zeigten als radial, und die longitudinalen Achsen damit früher betroffen zu sein scheinen, sind die longitudinalen Messungen vermutlich aussagekräftiger (TABATA et al., 2000; NIKITIN & WITTE, 2004; KOFFAS et al., 2006). Eine Erklärung hierfür ist, dass die longitudinale Achsenbewegung der Herzwände stark von den subendokardialen Fasern abhängig ist, die zu den Fasern gehören, die die höchste Sensitivität bei einer Ischämie zeigen. Zudem zeigt die longitudinale Bewegung eine höhere Amplitude als die radiale Bewegung und ist weniger von der Rotation und translationalen Bewegungen beeinflusst und daher weniger anfällig für Fehler (VINERANU et al., 1999; NIKITIN et al., 2003). Beim Septum ist allerdings zu beachten, dass ungefähr ein Drittel der Fasern kontinuierlich mit dem rechten Ventrikel verbunden sind, sodass auch die Effekte des rechten Ventrikels mit einfließen können (SIMPSON et al., 2007).

Wie schon erwähnt zeigten die Ergebnisse des Vergleichs der Wanddicken mit den Gewebedopplerparametern nur eine geringe Korrelation. Beschrieben ist, dass das Ausmaß einer gestörten myokardialen Faseranordnung keine Korrelation zur Herzwanddicke zeigt (LIU et al., 1981). So kann auch ein nicht verdickter Abschnitt der Herzwand bei der HCM eine stark gestörte myokardiale Faseranordnung zeigen (MARON et al., 1992; KITTLESON et al., 1999). In der vorliegenden Arbeit ist aus den Vergleichen des jeweiligen Gewebedopplerwerts mit der Wanddicke desselben Segments zu erkennen, dass auch nicht hypertrophierte Wandsegmente bereits sehr kleine frühdiastolische und systolische Werte aufweisen können. Dies zeigt abermals die Überlegenheit des Gewebedopplers gegenüber den herkömmlichen echokardiographischen Methoden. Zudem wiesen, entgegen der mäßigen Korrelation der Wanddicke mit den Gewebedopplerparametern, die moderat bis hochgradig hypertrophierten Segmente eher niedrige Gewebedopplerparameter auf. Dies konnte auch bei den Auswertungen nach verschiedenen Schweregraden der HCM nachvollzogen

werden. Die Sensitivität des Gewebedopplers in der Detektion einer Dysfunktion wird hierdurch erneut hervorgehoben. So zeigten als equivocal eingestufte Katzen auch in Wandsegmenten unter 5,5 mm bereits erniedrigte E-Wellen. Im umgekehrten Fall kann ungeachtet normaler Gewebedopplerparameter eine HCM nicht ausgeschlossen werden.

TVI, Strain und Strain Rate der beiden EchoPAC[®]-Auswertungsmethoden unterliegen neben der myokardialen Funktion weiteren Einflussfaktoren, die die Größe und auch das zeitliche Eintreten der Welle beeinflussen können. Hierzu gehören unter anderem Winkelfehler, Bildrate, PRF, Bildqualität, Platzierung und Größe der ROI, Hintergrundrauschen, zeitliche und räumliche Filter, Mittelung der Herzzyklen und Strainlänge.

Da in der vorliegenden Arbeit nur eine dopplerbasierte Auswertungsmethode verwendet wurde, kommt dem Winkelfehler eine besondere Bedeutung zu. Die zu untersuchende Herzwand muss parallel zum Schallstrahl liegen. Falls dies nicht der Fall ist, kann es zu einer Unterschätzung der Gewebegeschwindigkeiten und auch zu Fehlern in Strain- und Strain Rate-Messungen kommen (D'HOOGHE et al., 2000; STORAA et al., 2003; VOIGT & FLACHSKAMPF, 2004). Bei der Strain und der Strain Rate kann, aufgrund des gegensätzlichen Verlaufs der Kurven der longitudinalen und der radialen Fasern, eine noch größere Winkelfehleranfälligkeit zum Tragen kommen (URHEIM et al., 2000; STOYLEN et al., 2003; STOYLEN, 2004). Bei der Datenakquirierung wurde darauf geachtet, dass eine parallele Darstellung der Wände gewährleistet ist. Da das Herz von Katzen jedoch kugelförmig ist und bei einer Hypertrophie die Wände noch stärker gekrümmt sein können, ist der Einfluss eines Winkelfehlers nicht immer auszuschließen. Bei SCHILLER (2007) wirkte sich ein Winkelfehler jedoch nur auf 20 % der Parameter signifikant aus (SCHILLER, 2007).

Weitere Einflussfaktoren sind eine ausreichend hohe Bildrate und PRF aufgrund des Nyquistlimits. Bei einer zu niedrigen Bildrate können zeitliche Informationen verloren gehen und die Kurvenamplituden werden unterschätzt. Vor allem für das Speckletracking sind eine ausreichend hohe Bildrate und eine artefaktfreie Bildqualität erforderlich. Die Bildrate darf jedoch auch nicht zu hoch eingestellt sein, damit die laterale Auflösung nicht zu klein wird und es nicht zu massiven Rauschartefakten kommt (GUNNES et al., 2004; STORAA et al., 2004). Auf eine optimale Bildrate und Bildqualität wurde bei der Datenakquirierung geachtet.

Des Weiteren spielt der Einfluss der Platzierung der ROI, welche bei der EchoPAC[®] Q-Analyse manuell in die einzelnen Segmente gesetzt werden, eine Rolle. Die Größe der ROI bestimmt, wie viele laterale und axiale Gewebedopplerwerte im myokardialen Segment zu einem Mittelwert zusammengefasst werden. Je größer die ROI ist, desto weniger Hintergrundrauschen tritt auf. Die axiale Auflösung wird jedoch schlechter und die Gefahr, dass Artefakte mit in die Mittelung einbezogen werden, steigt (D'HOOGHE et al., 2000; STOYLEN, 2005). Da es bei der Gewebegeschwindigkeit zu einem Gradienten von basal nach apikal kommt und auch, je nach Studie kontrovers beschrieben, zu einer inhomogenen Verteilung der Strain und Strain Rate innerhalb der Herzwand, hat die Platzierung der ROI eine Auswirkung auf die Höhe der Wellen (CHETBOUL et al., 2004; STORAA et al., 2004; SUN et al., 2004a; SUN et al., 2004b; CHETBOUL et al., 2005a; CHETBOUL et al., 2005b; WAGNER, 2005; CHETBOUL et al., 2006d; SCHILLER, 2007). Bei den apikalen Segmenten kommt ein Winkelfehler je nach Lokalisation der ROI mehr oder weniger zum Tragen. Die ROI wurden in der vorliegenden Arbeit an der gleichen Stelle wie bei SCHILLER (2007) gesetzt (SCHILLER, 2007).

Hintergrundrauschen wird durch zeitliche und räumliche Filter, durch Mittelung der Herzzyklen, Erhöhung der Strainlänge und der Strainintegration reduziert. Diese Einstellungen beeinflussen jedoch ebenfalls die Kurvenmorphologie, sodass sich die Werte der Peaks und der Zeitmessungen verändern können. Es kann vor allem zu einem Informationsverlust der schnellen isovolumischen Zeiten und der Ttp-Messungen kommen. Die systolischen und diastolischen Wellenmaxima werden hingegen weniger beeinflusst. Da aber vor allem Strain und Strain Rate aufgrund aufwendiger Rechenschritte für Hintergrundrauschen fehleranfällig sind, ist der Einsatz von Filtern erforderlich. Zudem kann die zeitliche Integration der Strain Rate-Kurven zur Ermittlung der Strain-Werte zu einem Driften der Strain-Kurve führen (D'HOOGHE et al., 2000; STOYLEN et al., 2003; GUNNES et al., 2004; STOYLEN, 2004; SUTHERLAND et al., 2006).

In der vorliegenden Arbeit wurden die von SCHILLER (2007) empfohlenen ROI-Größen und Strainlängen sowie die zeitlichen und räumlichen Filterwerte eingesetzt (SCHILLER, 2007). Bei Auftreten eines Driftens der Strain-Kurve wurde dieses korrigiert.

Cut-off-Werte

Bei der Erstellung von Cut-off-Werten stellten die sich überschneidenden Bereiche zwischen den einzelnen HCM-Krankheitsstadien ein Problem dar. Die sich überschneidenden Bereiche der Krankheitsstadien sind eine Folge des fließenden Krankheitsverlaufs und des unterschiedlichen Auftretens einer myokardialen Dysfunktion bei der HCM. Vor allem bei den Messwerten der A-Welle, der EA-Welle und der Strain Rate gab es sehr große Überschneidungen. Zudem kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass in der Gruppe der gesunden Katzen Tiere aufgenommen wurden, die eine Hypertrophie und somit HCM zu einem späteren Zeitpunkt entwickeln werden. Diese Katzen können jedoch zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits eine myokardiale Dysfunktion ohne Hypertrophie aufweisen und so die Gewebedopplerparameter beeinflussen. Bei den mild erkrankten Katzen kann umgekehrt eine myokardiale Dysfunktion noch sehr subtil sein. Die Ergebnisse der Studie 3 zeigten, dass auch bei hypertrophierten Wandsegmenten physiologische Gewebedopplerwerte auftreten können. Die frühdiastolische E-Welle und die Strain, die bereits in Studie 3 häufiger signifikante Unterschiede zwischen den HCM-Stadien aufwiesen, zeigten sich geeigneter als die EA- und A-Welle für die Erstellung von Cut-off-Werten. Bei der E-Welle der TVI konnte ein Cut-off-Wert von $-3,6$ cm/sec mit einer Sensitivität von 86,8 % und einer Spezifität von 82,0 % kranke von gesunden Katzen unterscheiden. Bei der Strain lag der Cut-off-Wert bei $-16,1$ % mit einer Sensitivität von 73,5 % und Spezifität von 92,4 %.

Mitralklappeneinflussprofil bei der feline HCM

Im Gegensatz zu gesunden Katzen erwartet man bei an HCM erkrankten Katzen das pathologische Muster der Relaxationsstörung über das pseudonormale Muster bis hin zur Restriktion mit einer zunächst erniedrigten E-Welle, die bis zu einer irreversiblen Restriktion stark ansteigt (BRIGHT et al., 1999; GROBAN, 2003). Bei den an HCM erkrankten Katzen zeigte das Mitralklappeneinflussprofil in der vorliegenden Studie weder bei den E-Wellen noch bei den A-Wellen einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen HCM-Krankheitsstadien. Bei den singulären E-Wellen konnte jedoch mit zunehmendem Krankheitsstadium eine Tendenz zu höheren Werten beobachtet werden. Im equivocalen wie auch im milden Stadium lag der MW bei dem physiologischen Wert von $0,7 \pm 0,1$ m/s (BRIGHT et al., 1999; CHETBOUL et al., 2006d). Bei den moderat bis

hochgradig erkrankten Katzen lag der MW der frühdiastolischen Mitralklappeneinflussgeschwindigkeit etwas höher. Auffällig ist, dass bei moderat erkrankten Katzen sehr kleine wie auch sehr hohe E-Wellen auftraten.

Dass die oben beschriebene Abfolge des pathologischen Musters nicht genau über die verschiedenen Krankheitsstadien beobachtet werden konnte, könnte folgende Ursachen haben. Die Gruppeneinteilung der Katzen erfolgte neben der Vorhofgröße anhand der Wanddickenmessungen. Die genaue Einteilung der einzelnen HCM-Stadien in die gewählten mm-Wanddickenbereiche ist sicherlich diskussionswürdig. Die Einteilung aufgrund des Grades der Hypertrophie richtet sich nicht ausschließlich nach den tatsächlichen Funktionsbeeinträchtigungen im Myokard. So zeigten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass die Wanddicke nur einen Teil der Variabilität der Gewebedopplerparameter erklären kann. Auch nicht hypertrophierte Wandsegmente können bereits massive Fibrosen und eine gestörte myokardiale Faseranordnung aufweisen (LIU et al., 1981; MARON et al., 1992; KITTLESON et al., 1999). Bei der Einteilung der Katzen in die einzelnen Krankheitsstadien wurde daher die Vorhofgröße mit einbezogen, um der tatsächlichen myokardialen Beeinträchtigung gerechter zu werden. Mit zunehmender diastolischer Dysfunktion kommt es über den erhöhten Füllwiderstand und eine reduzierte linksventrikuläre Füllung zu einem erhöhten linksatrialen Druck und so zu einer Vorhofvergrößerung (SCHOBER, 2002b). Zudem lassen die Ergebnisse der Gewebedopplerauswertung in den verschiedenen Stadien der HCM darauf schließen, dass die in dieser Studie vorgenommene Stadieneinteilung der erkrankten Katzen dem Krankheitsverlauf der HCM gerecht wird. Dennoch ist nicht auszuschließen, dass gemessen am Grad der Hypertrophie bereits mild erkrankte Katzen eine weiter fortgeschrittene diastolische Dysfunktion haben. Sowohl Menschen als auch Katzen ohne Hypertrophie können mittels Gewebedoppler gemessene systolische und diastolische Dysfunktionen aufweisen (CHETBOUL et al., 2006a; CARLOS SAMPEDRANO et al., 2009). Dies bestätigten die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Gewebedopplerstudien. Ein Teil der unterschiedlichen Werte der E-Wellen in den einzelnen Stadien könnte also darauf zurückzuführen sein, dass die Katzen unabhängig von dem eingeteilten Stadium anhand des Grades der Hypertrophie und des Verhältnisses von Vorhof zu Aorta entweder im Stadium der Relaxation, bereits im pseudonormalen Muster oder im Restriktionsmuster lagen. Die Unabhängigkeit der Wanddicke vom Mitralklappeneinflussprofil konnte in der

vorliegenden Studie bestätigt werden. Die Korrelation zwischen den beiden Parametern war nur sehr schwach. Auch SPIRITO und Mitarbeiter (1990) konnten keine Korrelation der Wanddicke mit den verschiedenen Dopplerindizes nachweisen (SPIRITO & MARON, 1990). Andererseits konnte mittels Gewebedoppler ein Zusammenhang zwischen der myokardialen Dysfunktion und dem Krankheitsstadium und somit auch der Wanddicke detektiert werden. Auch wenn der Grad der Hypertrophie nicht der alleinige Erklärungsfaktor für die Variabilität der Gewebedopplerwerte war, so konnten im Gegensatz zum Mitralklappeneinflussprofil myokardiale Dysfunktionen mit zunehmendem Krankheitsstadium detektiert werden. Der Gewebedoppler ist somit bei der Erkennung einer Dysfunktion dem Mitralklappeneinflussprofil überlegen.

Die Tendenz zu sehr niedrigen wie auch sehr hohen Mitralklappeneinflussprofilwerten im moderaten Krankheitsstadium lässt den Schluss zu, dass hier Katzen mit eingeschränkter Relaxation sowie Restriktion vertreten sind. Das heißt, dass das Mitralklappeneinflussprofil bei manchen Katzen eine Dysfunktion detektierte. Bei den Katzen mit einer E-Welle im Referenzwertbereich kann ein pseudonormales Einflussprofil nicht ausgeschlossen werden.

Bei den hochgradig erkrankten Katzen befand sich ein Großteil der gemessenen Werte des Mitralklappeneinflussprofils noch im Referenzwertbereich. Demnach kann eine hochgradige Dysfunktion bei Vorliegen von physiologischen Werten nicht durch eine alleinige Betrachtung der Mitralklappeneinflussgeschwindigkeit ausgeschlossen werden. Für die klinische Relevanz und Befundung sind daher weitere echokardiographische Messungen notwendig.

In anderen Studien zeigte sich die E-Welle als sensitiv zur Detektion einer Dysfunktion. BRIGHT und Mitarbeiter (1999) fanden allerdings zwischen gesunden und an einer asymptotischen HCM erkrankten Katzen keinen Unterschied in der E-Welle. Lediglich die IVRT, die A-Welle, die DT sowie das E/A-Verhältnis zeigten Abweichungen zu den Werten herzgesunder Katzen. Diese Parameter sind somit ein sensitiverer Indikator für eine diastolische Dysfunktion als die ausschließliche Betrachtung der E-Welle (BRIGHT et al., 1999). Auch beim E/A-Verhältnis und der DT konnte in der vorliegenden Studie zwischen den einzelnen Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Die Korrelation der Mitralklappeneinflussgeschwindigkeit zu den jeweils entsprechenden Gewebedopplerparametern war nur sehr schwach ausgeprägt.

Hierbei ist zu beachten, dass die E-Welle des Farbgewebedopplers einen anderen Verlauf zeigt als das Mitralklappeneinflussprofil. Während die E-Welle des Mitralklappeneinflussprofils zunächst erniedrigt ist, um dann wieder stark anzusteigen, nimmt die E-Welle des Gewebedopplers mit zunehmender Dysfunktion ab.

Verschiedene Faktoren, wie die Vor- und Nachlast, der Dopplerwinkel, die Herzfrequenz, die systolische Funktion, die atriale Funktion, die Atmung sowie eine Aorten- und Mitralregurgitation beeinflussen das Mitralklappeneinflussprofil und tragen so zur Insensitivität des Mitralklappeneinflussprofils bei (GROBAN, 2003; SCHOBER et al., 2003; PETRIE, 2005). Der Einfluss des Alters wird kontrovers diskutiert. DISATIAN und Mitarbeiter (2008) fanden für das Alter und die Herzfrequenz einen klinisch vernachlässigbaren Einfluss auf verschiedene Blutflussparameter (DISATIAN et al., 2008). Andere Studien hingegen zeigten einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss des Alters auf die Parameter des Mitralklappeneinflussprofils, ausgenommen auf die E-Welle (SANTILLI & BUSSADORI, 1998). In der vorliegenden Studie kann der Alterseinfluss vernachlässigt werden, da zwischen den einzelnen Krankheitsstadien von equivocal bis hin zu den hochgradigen Katzen kein signifikanter Altersunterschied vorlag. Hier zeigt sich wieder die begrenzte klinische Einsetzbarkeit des Mitralklappeneinflussprofils.

Das Verhältnis der E-Welle des Mitralklappeneinflussprofils (E) zur E-Welle der TVI (E') nahm mit zunehmendem Krankheitsstadium ab. Das Verhältnis zum Gewebedopplerparameter scheint somit als einziger der ausgewerteten Mitralklappeneinflussparameter geeignet, eine Veränderung der diastolischen Funktion in den verschiedenen Krankheitsstadien zu detektieren. Auch in der Humanmedizin konnte die Überlegenheit des E/E'-Verhältnisses im Gegensatz zu den reinen Dopplerindizes dargestellt werden. So korreliert das E/E'-Verhältnis im Gegensatz zu den reinen Dopplerindizes bei HCM-Patienten gut mit den Klassen der NYHA (MATSUMURA et al., 2002). Dieses Verhältnis wird als sensitiver Parameter zur Detektion einer diastolischen Dysfunktion, der Vorhersage eines kongestiven Herzversagens und als ein starker prognostischer Faktor hinsichtlich der Überlebenszeit nach einem Myokardinfarkt angesehen. In der Humanmedizin kann es zur Bestimmung des Risikos eines kardial bedingten Todes eingesetzt werden (WANG et al., 2003). Gemessen am Mitralannulus korreliert es stark mit dem linksventrikulären Füllungsdruck und dem linksatrialen

Antriebsdruck. Ein hohes E/E' -Verhältnis repräsentiert einen hohen Gradienten für eine geringe Verschiebung von Volumen (PAULUS et al., 2007). Die Bestimmung des E/E' -Verhältnisses ist eine Methode, das Mitralklappeneinflussignal um den Einfluss der Relaxation zu korrigieren (NAGUEH et al., 1997). In der Humanmedizin gilt ein Verhältnis von 8 - 15 als verdächtig, ein Wert ab 15 als ein Hinweis auf einen erhöhten Füllungsdruck und eine diastolische Dysfunktion (PAULUS et al., 2007). Bei gesunden Katzen konnte ein E/E' -Verhältnis von $8,5 \pm 1,7$ und bei Katzen mit HCM von $12,2 \pm 4,5$ ermittelt werden (SCHOBER, 2002a). In der vorliegenden Arbeit lag das E/E' -Verhältnis bei den untersuchten HCM-Katzen meist schon bei den mild erkrankten Tieren über dem Referenzwertbereich und kann somit als sensitiver Parameter für die Detektion einer Dysfunktion betrachtet werden. Zu beachten ist jedoch, dass die oben genannten Referenzwerte mit dem PW-Gewebedoppler ermittelt wurden und nicht wie in dieser Studie mit dem Farbgewebedoppler. Dabei korrelieren die Messungen mittels PW-Gewebedoppler mit den Messungen mittels Farbgewebedoppler zwar gut, die PW-Gewebedopplerwerte liegen jedoch generell höher als die Farbgewebedopplerwerte (WESS et al., 2010b). Ab dem moderaten Stadium trat in der vorliegenden Studie häufig ein E/E' -Verhältnisses von größer 20 auf. Dies lässt ein außerhalb des physiologischen Bereiches liegendes E/E' -Verhältnis vermuten.

Ein limitierender Faktor in der vorliegenden Arbeit ist, dass das Mitralklappeneinflussprofil nicht bei den gesunden Katzen ausgewertet wurde und somit ein Vergleich zu diesen nicht möglich ist. Aufgrund validierter Referenzwertbereiche für das Mitralklappeneinflussprofil kann jedoch davon ausgegangen werden, dass diese auch für die gesunden Katzen dieser Studie gelten (FOX et al., 1988; SANTILLI & BUSSADORI, 1998).

Limitationen

Ein Teil der untersuchten Katzen erhielt zum Zeitpunkt der Untersuchung eine medikamentelle Therapie. Da diese häufig vom überweisenden Tierarzt verschrieben wurde, erfolgte zu dem Zeitpunkt der Untersuchung keine einheitliche Medikamentengabe. Der Einfluss der unterschiedlichen Medikation auf die echokardiographischen Parameter wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Studie ist, dass der Einfluss der Herzfrequenz auf die Gewebedopplerparameter nicht getestet wurde. Bei SIMPSON und Mitarbeitern (2009) zeigte die Herzfrequenz zwar einen signifikanten Einfluss auf die Gewebedopplerparameter. An der Variabilität der Gewebeschwindigkeitswellen jedoch war die Herzfrequenz mit einem nur sehr schwachen Anteil beteiligt und beeinflusste zudem die radial gemessenen Parameter stärker als die – in dieser Studie ausschließlich – longitudinal gemessenen Parameter (SIMPSON et al., 2009). Der Peak der diastolischen Gewebeschwindigkeit korrelierte in einer anderen Studie zwar mit der Herzfrequenz, jedoch schwächer bei an HCM erkrankten Katzen als bei gesunden Tieren (GAVAGHAN et al., 1999). Je nach Studie waren Strain und Strain Rate geringgradig von der Herzfrequenz beeinflusst (KOWALSKI et al., 2001; PIERRE-JUSTIN et al., 2005). Nach WAGNER (2005) waren die durch die Herzfrequenz beeinflussten Abweichungen der S- und E-Welle der TVI und der Strain Rate meist geringer als der Einfluss der Inter- und Intraobserver-Variabilität. Die Herzfrequenz konnte damit außer bei den TtP-Messungen für die Referenzwerterstellung vernachlässigt werden (WAGNER, 2005). Dies kann damit erklärt werden, dass die Herzfrequenz, wie auch hohe Konzentrationen an Katecholaminen, die IVRT und die diastolische Füllzeit verkürzen und den elastischen Recoil des linken Ventrikels verstärken können (GAVAGHAN et al., 1999). Bei SCHILLER (2007) korrelierten nur die systolischen und spätdiastolischen Wellen mit der Herzfrequenz. Auf die E- und EA-Wellen sowie die Strain hatte die Herzfrequenz keinen Einfluss (SCHILLER, 2007). So kann auch in der vorliegenden Studie ein Einfluss der Herzfrequenz auf die Gewebedopplerparameter nicht ausgeschlossen werden. Sie trägt jedoch aufgrund der zitierten Literatur vermutlich nur einen kleinen Teil zur Variabilität der Gewebedopplerparameter bei.

Der Einfluss des Alters auf die Gewebedopplerparameter wurde in dieser Studie nicht untersucht. In anderen Studien bei herzgesunden Katzen und beim Menschen zeigte sich dieser Einfluss hauptsächlich in einer kleineren E-Welle, einem kleineren E/A-Verhältnis (KOFFAS et al., 2006) sowie in einer kleineren S-Welle (URHEIM et al., 2000; SUN et al., 2004b). In der Humanmedizin werden je nach Studie altersspezifische Referenzwerte bei herzgesunden Menschen gefordert (YAMADA et al., 1999a; MUNAGALA et al., 2003). Studien bei Katzen zeigten, dass das Alter bei gesunden und bei an HCM erkrankten Katzen

nur einen geringen Einfluss auf die TVI hat (CHETBOUL et al., 2006d; SCHILLER, 2007; SIMPSON et al., 2009). Da die Altersverteilung zwischen den einzelnen Krankheitsstadien der untersuchten Katzen homogen war und keine signifikanten Unterschiede zeigte, ist auch in dieser Arbeit der Alterseinfluss als sehr gering einzuschätzen.

Der Einfluss verschiedener Rassen wurde in dieser Arbeit nicht getestet. Bei Maine Coon-Katzen wurden höhere Gewebedopplerwerte im Vergleich zu anderen Rassen gefunden. Deswegen erstellten CHETBOUL und Mitarbeiter (2006) separate Referenzwerte für die Gewebegeschwindigkeit für Maine Coon-Katzen und Kurzhaarkatzen (CHETBOUL et al., 2005b; DROURR et al., 2005; WAGNER, 2005; CARLOS SAMPEDRANO et al., 2006; CHETBOUL et al., 2006d; SCHILLER, 2007). In der vorliegenden Studie war in den Krankheitsstadien mild bis hochgradig der Anteil der Maine Coon-Katzen an der Gesamtzahl der Katzen der jeweiligen Gruppe mit 4,8 – 8,0 % sehr klein. Der Einfluss dieser Rasse auf die Messergebnisse der Gewebedopplerparameter ist daher als gering zu erwarten.

Der Einfluss von Geschlecht und Gewicht war in den Studien von WAGNER (2005) und SCHILLER (2007) zu vernachlässigen (WAGNER, 2005; SCHILLER, 2007). Da in der vorliegenden Studie eine relativ homogene Gewichtsverteilung über die einzelnen Krankheitsstadien gegeben war, kann von einem geringen Einfluss des Gewichts auf die Messergebnisse ausgegangen werden.

Eine weitere Limitation dieser Studie besteht darin, dass alle Daten ausschließlich mit nicht invasiven Methoden gewonnen wurden. Ein Vergleich der ermittelten Ergebnisse mit invasiv bestimmten hämodynamischen Daten konnte daher nicht durchgeführt werden.

Ausblick

Der Gewebedoppler zeigte sich in der vorliegenden Studie bei Katzen mit HCM als sensitiv, um diastolische und systolische Funktionsstörungen zu detektieren. Er kann bereits bei noch nicht hypertrophierten Herzen Hinweise auf eine myokardiale Dysfunktion zeigen. So kann der Gewebedoppler zusätzlich zu den herkömmlichen echokardiographischen Methoden und Gentests, die sich nach der 80 % Sequenzierung des Genoms der Katzen (PONTIUS et al., 2007) hoffentlich weiterentwickeln, zur Zuchtauslese eingesetzt werden. Des Weiteren könnte der

Krankheitsverlauf der HCM beim individuellen Patienten je nach Vorliegen einer myokardialen Dysfunktion beurteilt werden und so engmaschigere Nachkontrollen und eine Anpassung der Therapie erfolgen.

Ein Einsatzgebiet des Gewebedopplers kann bei der Entwicklung neuer Medikamente, die die Progression einer myokardialen Dysfunktion aufhalten, liegen. So kann mithilfe des Gewebedopplers der Wirkungserfolg der Medikamente überprüft werden. Dies ist für die subklinische HCM von aktueller Bedeutung. Es gibt bisher keine Studie, die beweist, dass die zurzeit verfügbaren Medikamente die Progression der Dysfunktion bei der subklinischen feline HCM aufhalten.

Bisher erfolgt die Einteilung der Krankheitsstadien vor allem anhand des Grades der Hypertrophie. Für die Stadieneinteilung wäre es sinnvoll, neben den klinischen Symptomen und dem Grad der Hypertrophie, welcher nicht immer mit dem Grad der Dysfunktion korreliert, Gewebedopplerparameter mit zu berücksichtigen. Die Kombination aus echokardiographischen Parametern, klinischer Symptomatik, Stammbaumanalyse, Gentests und der Bestimmung von kardialen Biomarkern könnte sich als guter prognostischer Wert erweisen.

Bei Katzen ist die Weiterentwicklung der Ultraschalltechnik sowie des Softwareauswertungsprogramms EchoPAC[®] 2D-Strain wünschenswert, sodass auch hier bessere Trackingqualitäten erzielt werden und die technischen Limitationen und Fehlerquellen reduziert werden können.

Weitere Studien zum Einsatz des Gewebedopplers bei der HCM sind sinnvoll. So wäre es interessant, auch die radialen Gewebedopplerparameter und die der rechten Wand, die Änderung von Synchronitäten/Asynchronitäten und Symmetrien, die IVRT, IVCT, das zeitliche Auftreten der Maximalgeschwindigkeiten, den Einfluss der Herzfrequenz und die Zurückdrehung der Torsion, die in der Systole stattgefunden hat, um vor allem den elastischen Recoil in der IVRT Phase zu erfassen, mit auszuwerten.

Die Entwicklung der Gewebedopplerparameter bei den erkrankten Katzen dieser Studie könnte durch Nachuntersuchungen dargestellt werden. Vor allem bei den als equivocal eingestuften Katzen könnten Nachuntersuchungen Aufschluss darüber geben, ob die Katzen als gesund oder an einer HCM erkrankt einzuteilen sind. Dies ließe eine Aussage zu, ob die als equivocal eingestuften Katzen, deren Gewebedopplerparameter erniedrigt waren, auch eine HCM entwickeln und so der Gewebedoppler als Frühdiagnostikum einsetzbar wäre. Bei den herzgesunden

Katzen wäre es sinnvoll, Nachuntersuchungen bis ins hohe Alter fortzusetzen, um auszuschließen, dass eine HCM phänotypisch noch nicht sichtbar vorlag und so die Gewebedopplerparameter beeinflusst haben könnte. Die Ergebnisse der Gewebedopplerparameter müssten bei der HCM mit den pathologischen Befunden sowie invasiven Messungen verglichen werden. Die dreidimensionale Technik bietet in der Zukunft womöglich eine Methode, genauere Messergebnisse zu erzielen.

VII. Zusammenfassung

Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist die häufigste kardiale Erkrankung der Katze. Die Evaluation der myokardialen Funktion bei der felines HCM ist von zentraler Bedeutung, um kranke Tiere zu identifizieren und den Krankheitsverlauf beurteilen zu können. Typisch für den Verlauf der Krankheit ist die Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion. Klinische Symptome treten meist erst auf, wenn die Katze bereits hochgradig erkrankt ist. Die myokardialen Veränderungen können zu einem kongestiven Herzversagen oder einem plötzlichen Herztod führen.

Der Goldstandard, eine HCM zu diagnostizieren, ist die Darstellung einer Wandhypertrophie mittels Echokardiographie. Eine Dysfunktion kann jedoch bereits vor einer messbaren Hypertrophie vorliegen. Das Ziel dieser Studie „Evaluation der systolischen und diastolischen Funktion bei der felines hypertrophen Kardiomyopathie mittels Gewebedoppler“ war daher die Untersuchung der myokardialen Funktion in verschiedenen Krankheitsstadien der HCM und der Vergleich mit herzgesunden Katzen.

Die Studienpopulation setzte sich aus 280 verschiedenen Katzen unterschiedlicher Rassen zusammen. Die Katzen wurden aufgrund des Hypertrophiegrades und der Atriumgröße in die Stadien herzgesund, equivocal, geringgradig, mittelgradig und hochgradig erkrankt eingeteilt.

Die herkömmliche Einteilung der Krankheitsstadien mittels der in der parasternalen Kurzachse gemessenen Wanddicken sollte anhand von Messungen der Wanddicken in weiteren Schallebenen überprüft werden. Die maximale diastolische Wanddickenmessung aus drei Schallebenen zeigte sich dabei einer Messung ausschließlich aus der parasternalen Kurzachse überlegen.

Neben der linksventrikulären Studie und dem konventionell angewendeten Mitralklappeneinflussprofil wurden die Gewebegeschwindigkeit und – erstmalig bei der felines HCM – die Strain und die Strain Rate des Septums wie auch der linken Wand mittels Farbgewebedoppler evaluiert. Zudem wurden die beiden Softwareauswertungsprogramme EchoPAC[®] 2D-Strain und EchoPAC[®] Q-Analyse miteinander verglichen. Lediglich EchoPAC[®] Q-Analyse erwies sich als geeignet für den klinischen Einsatz.

Im Gegensatz zum herkömmlich eingesetzten Mitralklappeneinflussprofil zeigten sich bei den Messungen mittels Gewebedoppler häufig signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Krankheitsstadien. Mittels Gewebedoppler konnten

bereits bei als equivocal eingestuften Tieren sowie in nicht hypertrophierten Wandsegmenten bei erkrankten Katzen Funktionsstörungen im Myokard detektiert werden. Die frühdiastolische Gewebedopplergeschwindigkeit und das Verhältnis dieser zu der frühdiastolischen Mitralklappeneinflussgeschwindigkeit erwiesen sich als sensitiver Parameter zur Detektion einer diastolischen Dysfunktion. Verschmolzene EA-Wellen zeigten in ihrem Verlauf in den verschiedenen Krankheitsstadien den Einfluss beider singulärer Wellen. Dies lässt die Bedeutung einer getrennten Betrachtung von singulären und verschmolzenen früh- und spätdiastolischen Parametern erkennen.

Die systolische Funktion war ebenfalls mit zunehmendem Krankheitsstadium beeinträchtigt. Die Strain zeigte am häufigsten signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Stadien und war damit am besten geeignet, eine systolische Dysfunktion zu detektieren. Mit zunehmendem Krankheitsstadium kam es zudem zu einem vermehrten Auftreten eines Postsystolic Shortening.

Die Strain Rate zeigte die gleiche Tendenz über die einzelnen Krankheitsstadien. Die Gewebegeschwindigkeit war der Strain Rate jedoch in der Detektion einer myokardialen Dysfunktion überlegen.

Der Gewebedoppler kann zur unterstützenden Diagnose einer HCM bereits in einem sehr frühen Krankheitsstadium eingesetzt werden. Zudem können beim individuellen Tier die Verlaufskontrolle und Therapie angepasst werden. Ein Einsatzgebiet des Gewebedopplers kann bei der Entwicklung neuer Medikamente, die die Progression einer myokardialen Dysfunktion aufhalten, liegen. Aufgrund der ähnlichen Ursache, Pathogenese und klinischen Präsentation kann die feline HCM als Model der humanen HCM dienen.

VIII. Summary

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common cardiac disease in cats. The evaluation of the myocardial function of feline HCM is crucial to be able to identify affected animals and to judge the course of the disease. The development of diastolic dysfunction is typical for the course of this disease. Clinical symptoms usually emerge only when the cat is severely affected. The myocardial changes can lead to congestive heart failure or to sudden cardiac death.

The gold standard to diagnose HCM is the depiction of a myocardial hypertrophy using echocardiography. A myocardial dysfunction, however, can already be present before a hypertrophy develops which can be measured. Thus, the aim of this study “evaluation of the systolic and diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy using Tissue Doppler Imaging” was to examine myocardial function in various stages of HCM as well as to compare the findings with those of healthy cats.

The study population consisted of 280 cats of different breeds. Based on the degree of hypertrophy and the size of their atrium, cats were classified as either healthy, equivocal, mildly, moderately, and severely affected.

Different ultrasound planes were compared concerning their ability to detect a myocardial hypertrophy. The findings revealed that the maximum diastolic wall thickness in three ultrasound planes was superior to measurements that used only the parasternal short axis view.

In addition to the conventionally used transmitral inflow profiles, myocardial strain and strain rate were also evaluated for the first time in feline HCM, using colour Tissue Doppler Imaging (TDI) in various stages of HCM. Systolic and diastolic velocity was also measured. The two software programs for TDI analysis EchoPAC[®] 2D-Strain and EchoPAC[®] Q-Analysis were compared, but only EchoPAC[®] Q-Analysis was a clinically useful method.

Whereas the conventionally used transmitral inflow profiles were not able to detect a diastolic dysfunction in cats with HCM, significant differences between the stages of disease were frequently revealed when the measurement was conducted with TDI. Using TDI, it was possible to detect myocardial dysfunctions even in cats that were classified as equivocal as well as in non-hypertrophic segments of the myocardial wall. The early diastolic TDI velocity as well as the ratio to the early diastolic transmitral flow velocity turned out to be a sensitive parameter for the detection of a diastolic dysfunction. The fusion of E and A

waves demonstrated the influence of both singular waves in the course of the various disease stages. This shows the importance of examining singular and fused early- and late-diastolic parameters separately.

The systolic function was also affected with progression of the disease. Strain measurements revealed significant differences between HCM stages. With progression of the disease, postsystolic shortening also occurred more frequently. While strain rate revealed the same tendency across all stages of disease, tissue velocity was superior in the detection of a myocardial dysfunction.

In conclusion, TDI can be used to support the diagnosis of HCM already in a very early stage. TDI could be useful to monitor disease progression and therapy to adjust for the individual animal. Another potential use of TDI is to evaluate the effect of new drugs designed to slow the progression of myocardial dysfunction. Due to the similar causes, pathogenesis, and clinical presentation, feline HCM can serve as a model for human HCM.

IX. Literaturverzeichnis

- Adin DB, Diley-Poston L. Papillary muscle measurements in cats with normal echocardiograms and cats with concentric left ventricular hypertrophy. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 737-41.
- Alwood AJ, Downend AB, Brooks MB, Slensky KA, Fox JA, Simpson SA, Waddell LS, Baumgardner JE, Otto CM. Anticoagulant effects of low-molecular-weight heparins in healthy cats. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 378-87.
- Amberger CN, Glardon O, Glaus T, Horauf A, King JN, Schmidli H, Schroter L, Lombard CW. Effects of benazepril in the treatment of feline hypertrophic cardiomyopathy Results of a prospective, open-label, multicenter clinical trial. *J Vet Cardiol* 1999; 1: 19-26.
- Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Stoylen A, Ihlen H, Lima JA, Smiseth OA, Slordahl SA. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 789-93.
- Arnold MF, Voigt JU, Kukulski T, Wranne B, Sutherland GR, Hatle L. Does atrioventricular ring motion always distinguish constriction from restriction? A Doppler myocardial imaging study. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 391-5.
- Baty CJ, Malarkey DE, Atkins CE, DeFrancesco TC, Sidley J, Keene BW. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy and aortic thromboembolism in a family of domestic shorthair cats. *J Vet Intern Med* 2001; 15: 595-9.
- Becker M, Bilke E, Kuhl H, Katoh M, Kramann R, Franke A, Bucker A, Hanrath P, Hoffmann R. Analysis of myocardial deformation based on pixel tracking in two dimensional echocardiographic images enables quantitative assessment of regional left ventricular function. *Heart* 2006; 92: 1102-8.
- Bedard C, Lanevschi-Pietersma A, Dunn M. Evaluation of coagulation markers in the plasma of healthy cats and cats with asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Vet Clin Pathol* 2007; 36: 167-72.
- Binder J, Ommen SR, Gersh BJ, Van Driest SL, Tajik AJ, Nishimura RA, Ackerman MJ. Echocardiography-guided genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy: septal morphological features predict the presence of myofilament mutations. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 459-67.
- Biondo AW, Ehrhart EJ, Sisson DD, Bulmer BJ, De Morais HS, Solter PF. Immunohistochemistry of atrial and brain natriuretic peptides in control cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Vet Pathol* 2003; 40: 501-6.
- Borghesi C, Boschi S, Ambrosioni E, Melandri G, Branzi A, Magnani B. Evidence of a partial escape of renin-angiotensin-aldosterone blockade in patients with acute myocardial infarction treated with ACE inhibitors. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 40-5.
- Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 201-11.
- Boswood A. Biomarkers in cardiovascular disease: beyond natriuretic peptides. *J Vet Cardiol* 2009; 11 Suppl 1: S23-32.

- Boyden PA, Tilley LP, Albala A, Liu SK, Fenoglio JJ, Jr., Wit AL. Mechanisms for atrial arrhythmias associated with cardiomyopathy: a study of feline hearts with primary myocardial disease. *Circulation* 1984; 69: 1036-47.
- Braunwald E, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. *Heart Disease, a textbook of cardiovascular medicine*, 8th ed. Philadelphia: Saunders 2008: 1-1771.
- Bright JM, Herrtage ME, Schneider JF. Pulsed Doppler assessment of left ventricular diastolic function in normal and cardiomyopathic cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999; 35: 285-91.
- Brilla CG, Pick R, Tan LB, Janicki JS, Weber KT. Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res* 1990; 67: 1355-64.
- Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Antifibrotic effects of spironolactone in preventing myocardial fibrosis in systemic arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71: 12A-6A.
- Brilla CG. Renin-angiotensin system mediated mechanisms: cardioreparation and cardioprotection. *Heart* 2000; 84 Suppl 1: i18-9: i50.
- Brizard D, Amberger C, Hartnack S, Doherr M, Lombard C. Phenotypes and echocardiographic characteristics of a European population of domestic shorthair cats with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2009; 151: 529-38.
- Brown S, Atkins C, Bagley R, Carr A, Cowgill L, Davidson M, Egner B, Elliott J, Henik R, Labato M, Littman M, Polzin D, Ross L, Snyder P, Stepien R. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 542-58.
- Campbell FE, Kittleson MD. The effect of hydration status on the echocardiographic measurements of normal cats. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 1008-15.
- Cannon RO, 3rd, Rosing DR, Maron BJ, Leon MB, Bonow RO, Watson RM, Epstein SE. Myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy: contribution of inadequate vasodilator reserve and elevated left ventricular filling pressures. *Circulation* 1985; 71: 234-43.
- Cardim N, Longo S, Ferreira T, Pereira A, Gouveia A, Reis RP, Correia JM. Tissue Doppler imaging assessment of long axis left ventricular function in hypertensive patients with concentric left ventricular hypertrophy: differential diagnosis with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol* 2002a; 21: 709-40.
- Cardim N, Castela S, Cordeiro R, Longo S, Ferreira T, Pereira A, Gouveia A, Reis RP, Correia JM. Tissue Doppler imaging assessment of long axis left ventricular function in hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol* 2002b; 21: 953-85.
- Cardim N, Oliveira AG, Longo S, Ferreira T, Pereira A, Reis RP, Correia JM. Doppler tissue imaging: regional myocardial function in hypertrophic cardiomyopathy and in athlete's heart. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 223-32.
- Carerj S, Zito C, Di Bella G, Coglitore S, Scribano E, Minutoli F, Arrigo F, Oreto G. Heart failure diagnosis: the role of echocardiography and magnetic resonance imaging. *Front Biosci* 2009; 14: 2688-703.
- Carlos Sampedrano C, Chetboul V, Gouni V, Nicolle AP, Pouchelon JL, Tissier R. Systolic and diastolic myocardial dysfunction in cats with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 1106-15.

- Carlos Sampedrano C, Chetboul V, Mary J, Tissier R, Abitbol M, Serres F, Gouni V, Thomas A, Pouchelon JL. Prospective echocardiographic and tissue Doppler imaging screening of a population of Maine Coon cats tested for the A31P mutation in the myosin-binding protein C gene: a specific analysis of the heterozygous status. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 91-9.
- Cesta MF, Baty CJ, Keene BW, Smoak IW, Malarkey DE. Pathology of end-stage remodeling in a family of cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Vet Pathol* 2005; 42: 458-67.
- Chetboul V, Lefebvre HP, Pinhas C, Clerc B, Boussouf M, Pouchelon JL. Spontaneous feline hypertension: clinical and echocardiographic abnormalities, and survival rate. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 89-95.
- Chetboul V, Athanassiadis N, Carlos C, Nicolle AP, Tissier R, Pouchelon JL, Concordet D, Lefebvre HP. Quantification, repeatability, and reproducibility of feline radial and longitudinal left ventricular velocities by tissue Doppler imaging. *Am J Vet Res* 2004; 65: 566-72.
- Chetboul V, Sampedrano CC, Tissier R, Gouni V, Nicolle AP, Pouchelon JL. Reference range values of regional left ventricular myocardial velocities and time intervals assessed by tissue Doppler imaging in young nonsedated Maine Coon cats. *Am J Vet Res* 2005a; 66: 1936-42.
- Chetboul V, Sampedrano CC, Concordet D, Tissier R, Lamour T, Ginesta J, Gouni V, Nicolle AP, Pouchelon JL, Lefebvre HP. Use of quantitative two-dimensional color tissue Doppler imaging for assessment of left ventricular radial and longitudinal myocardial velocities in dogs. *Am J Vet Res* 2005b; 66: 953-61.
- Chetboul V, Sampedrano CC, Gouni V, Nicolle AP, Pouchelon JL. Two-dimensional color tissue Doppler imaging detects myocardial dysfunction before occurrence of hypertrophy in a young Maine Coon cat. *Vet Radiol Ultrasound* 2006a; 47: 295-300.
- Chetboul V, Blot S, Sampedrano CC, Thibaud JL, Granger N, Tissier R, Bruneval P, Gaschen F, Gouni V, Nicolle AP, Pouchelon JL. Tissue Doppler imaging for detection of radial and longitudinal myocardial dysfunction in a family of cats affected by dystrophin-deficient hypertrophic muscular dystrophy. *J Vet Intern Med* 2006b; 20: 640-7.
- Chetboul V, Blot S, Gouni V, Barthelemy I, Sampedrano CC, Thibaud JL, Tissier R, Granger N, Bruneval P, Gaschen F, Nicolle A, Pouchelon JL. Tissue Doppler imaging detects radial and longitudinal myocardial dysfunction in a cat model of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Vet Intern Med ACVIM Abstract* 79; 2006c; 20: 697-802.
- Chetboul V, Sampedrano CC, Tissier R, Gouni V, Saponaro V, Nicolle AP, Pouchelon JL. Quantitative assessment of velocities of the annulus of the left atrioventricular valve and left ventricular free wall in healthy cats by use of two-dimensional color tissue Doppler imaging. *Am J Vet Res* 2006d; 67: 250-8.
- Cho GY, Chan J, Leano R, Strudwick M, Marwick TH. Comparison of two-dimensional speckle and tissue velocity based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1661-6.
- Citro R, Galderisi M. Myocardial postsystolic motion in ischemic and not ischemic myocardium: the clinical value of tissue Doppler. *Echocardiography* 2005; 22: 525-32.

- Connolly DJ, Cannata J, Boswood A, Archer J, Groves EA, Neiger R. Cardiac troponin I in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Feline Med Surg* 2003; 5: 209-16.
- Connolly DJ, Magalhaes RJ, Syme HM, Boswood A, Fuentes VL, Chu L, Metcalf M. Circulating natriuretic peptides in cats with heart disease. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 96-105.
- Connolly DJ, Brodbelt DC, Copeland H, Collins S, Fuentes VL. Assessment of the diagnostic accuracy of circulating cardiac troponin I concentration to distinguish between cats with cardiac and non-cardiac causes of respiratory distress. *J Vet Cardiol* 2009a; 11: 71-8.
- Connolly DJ, Soares Magalhaes RJ, Fuentes VL, Boswood A, Cole G, Boag A, Syme HM. Assessment of the diagnostic accuracy of circulating natriuretic peptide concentrations to distinguish between cats with cardiac and non-cardiac causes of respiratory distress. *J Vet Cardiol* 2009b; 11 Suppl 1: S41-50.
- Cook CS, Zhang L, Fischer JS. Absorption and disposition of a selective aldosterone receptor antagonist, eplerenone, in the dog. *Pharm Res* 2000; 17: 1426-31.
- Crowley JJ, Dardas PS, Harcombe AA, Shapiro LM. Transthoracic Doppler echocardiographic analysis of phasic coronary blood flow velocity in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 1997; 77: 558-63.
- D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, Hatle L, Suetens P, Sutherland GR. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000; 1: 154-70.
- Devlin AM, Moore NR, Ostman-Smith I. A comparison of MRI and echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy. *Br J Radiol* 1999; 72: 258-64.
- Disatian S, Bright JM, Boon J. Association of age and heart rate with pulsed-wave Doppler measurements in healthy, nonsedated cats. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 351-6.
- Drouff L, Lefbom BK, Rosenthal SL, Tyrrell WD, Jr. Measurement of M-mode echocardiographic parameters in healthy adult Maine Coon cats. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226: 734-7.
- Edwardsen T, Skulstad H, Aakhus S, Urheim S, Ihlen H. Regional myocardial systolic function during acute myocardial ischemia assessed by strain Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 726-30.
- Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, Mahon NG, McKenna WJ. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2212-8.
- Ferasin L, Sturgess CP, Cannon MJ, Caney SM, Gruffydd-Jones TJ, Wotton PR. Feline idiopathic cardiomyopathy: a retrospective study of 106 cats (1994-2001). *J Feline Med Surg* 2003; 5: 151-9.
- Fox P, Sisson DD, Moise NS. *Canine and Feline Cardiology, Principles and Clinical Practice*, 2nd ed. Philadelphia: Saunders 1998: 1-955.
- Fox P. Prospective, double-blinded, multicenter evaluation of chronic therapies for feline diastolic heart failure: Interim analysis. *J Vet Intern Med ACVIM Abstract*; 2003a; 17 (3): 398-399.
- Fox PR. Evidence for or against efficacy of beta-blockers and aspirin for management of feline cardiomyopathies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1991; 21: 1011-22.

- Fox PR, Liu SK, Maron BJ. Echocardiographic assessment of spontaneously occurring feline hypertrophic cardiomyopathy. An animal model of human disease. *Circulation* 1995; 92: 2645-51.
- Fox PR. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical and pathologic correlates. *J Vet Cardiol* 2003b; 5: 39-45.
- Fox PR. Endomyocardial fibrosis and restrictive cardiomyopathy: pathologic and clinical features. *J Vet Cardiol* 2004; 6: 25-31.
- Fox PR, Oyama MA, Macdonald KA, Reynolds CA. Assessment of NTproBNP concentration in asymptomatic cats with cardiomyopathy. *J Vet Intern Med ACVIM Abstract* 191; 2008; 22 (3): 525-824.
- Fox PR, Oyama MA, Reynolds C, Rush JE, DeFrancesco TC, Keene BW, Atkins CE, Macdonald KA, Schober KE, Bonagura JD, Stepien RL, Kellihan HB, Nguyenba TP, Lehmkuhl LB, Lefbom BK, Moise NS, Hogan DF. Utility of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) to distinguish between congestive heart failure and non-cardiac causes of acute dyspnea in cats. *J Vet Cardiol* 2009; 11 Suppl 1: S51-61.
- Fries R, Heaney AM, Meurs KM. Prevalence of the myosin-binding protein C mutation in Maine Coon cats. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 893-6.
- Funck RC, Wilke A, Rupp H, Brilla CG. Regulation and role of myocardial collagen matrix remodeling in hypertensive heart disease. *Adv Exp Med Biol* 1997; 432: 35-44.
- Galderisi M, Olibet M, Sidiropulos M, Innelli P, D'Errico A, de Divitiis O. Currently available technology for echocardiographic assessment of left ventricular function. *Expert Rev Med Devices* 2006; 3: 207-14.
- Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 865-75.
- Gavaghan BJ, Kittleson MD, Fisher KJ, Kass PH, Gavaghan MA. Quantification of left ventricular diastolic wall motion by Doppler tissue imaging in healthy cats and cats with cardiomyopathy. *Am J Vet Res* 1999; 60: 1478-86.
- GeneTests. www.genetests.org.
- Germans T, Wilde AA, Dijkmans PA, Chai W, Kamp O, Pinto YM, van Rossum AC. Structural abnormalities of the inferoseptal left ventricular wall detected by cardiac magnetic resonance imaging in carriers of hypertrophic cardiomyopathy mutations. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2518-23.
- Glaus T, Wess G. Left ventricular hypertrophy in the cat - "when hypertrophic cardiomyopathy is not hypertrophic cardiomyopathy". *Schweiz Arch Tierheilkd* 2010; 152: 325-30.
- Golden AL, Bright JM. Use of relaxation half-time as an index of ventricular relaxation in clinically normal cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Vet Res* 1990; 51: 1352-6.
- Gorcsan J, 3rd, Strum DP, Mandarino WA, Gulati VK, Pinsky MR. Quantitative assessment of alterations in regional left ventricular contractility with color-coded tissue Doppler echocardiography. Comparison with sonomicrometry and pressure-volume relations. *Circulation* 1997; 95: 2423-33.
- Greenberg NL, Firstenberg MS, Castro PL, Main M, Travaglini A, Odabashian JA, Drinko JK, Rodriguez LL, Thomas JD, Garcia MJ. Doppler-derived myocardial systolic strain rate is a strong index of left ventricular contractility. *Circulation* 2002; 105: 99-105.

- Groban L. Echocardiographic evaluation of diastolic function. Wake Forest University, Winston Salem, North Carolina 2003:
- Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, Pennell DJ. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002; 90: 29-34.
- Gunnes S, Storaa C, Lind B, Nowak J, Brodin LA. Analysis of the effect of temporal filtering in myocardial tissue velocity imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 1138-45.
- Gwathmey JK, Warren SE, Briggs GM, Copelas L, Feldman MD, Phillips PJ, Callahan M, Jr., Schoen FJ, Grossman W, Morgan JP. Diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. Effect on active force generation during systole. *J Clin Invest* 1991; 87: 1023-31.
- Häggström J. Recommendations for testing and breeding regarding HCM. pawpeds.com/healthprogrammes/hcmtest.html.
- Häggström J. Screening for Hypertrophic Cardiomyopathy in cats - the european experience. The North American Veterinary Conference, Orlando, USA 2006.
- Hall DJ, Shofer F, Meier CK, Sleeper MM. Pericardial effusion in cats: a retrospective study of clinical findings and outcome in 146 cats. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 1002-7.
- Hansson K, Haggstrom J, Kvart C, Lord P. Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and M-mode echocardiography in cavalier King Charles spaniels with and without left atrial enlargement. *Vet Radiol Ultrasound* 2002; 43: 568-75.
- Hartmann AP. Effect of long-term ACE inhibitor therapy in hypertrophic cardiomyopathy (HCM). *J Am Coll Cardiol Abstract*; 1995; 25: 234.
- Hayward NJ, Baines SJ, Baines EA, Herrtage ME. The radiographic appearance of the pulmonary vasculature in the cat. *Vet Radiol Ultrasound* 2004; 45: 501-4.
- Heimdal A, Stoylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 1013-9.
- Herbots L, Maes F, D'Hooge J, Claus P, Dymarkowski S, Mertens P, Mortelmans L, Bijmens B, Bogaert J, Rademakers FE, Sutherland GR. Quantifying myocardial deformation throughout the cardiac cycle: a comparison of ultrasound strain rate, grey-scale M-mode and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Med Biol* 2004; 30: 591-8.
- Herndon WE, Kittleson MD, Sanderson K, Drobatz KJ, Clifford CA, Gelzer A, Summerfield NJ, Linde A, Sleeper MM. Cardiac troponin I in feline hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2002; 16: 558-64.
- Herndon WE, Rishniw M, Schrope D, Sammarco CD, Boddy KN, Sleeper MM. Assessment of plasma cardiac troponin I concentration as a means to differentiate cardiac and noncardiac causes of dyspnea in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2008; 233: 1261-4.
- Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, Seidman CE, Taylor MR, Towbin JA. Genetic evaluation of cardiomyopathy--a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail* 2009; 15: 83-97.
- Ho CY, Sweitzer NK, McDonough B, Maron BJ, Casey SA, Seidman JG, Seidman CE, Solomon SD. Assessment of diastolic function with Doppler tissue imaging to predict genotype in preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 105: 2992-7.

- Hori Y, Yamano S, Iwanaga K, Kano T, Tanabe M, Uechi M, Kanai K, Nakao R, Hoshi F, Higuchi S. Evaluation of plasma C-terminal atrial natriuretic peptide in healthy cats and cats with heart disease. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 135-9.
- Hsu A, Kittleson MD, Paling A. Investigation into the use of plasma NT-proBNP concentration to screen for feline hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Cardiol* 2009; 11 Suppl 1: S63-70.
- Huang SY, Tsou HL, Chiu YT, Shyu JJ, Wu JJ, Lin JH, Liu SK. Heritability estimate of hypertrophic cardiomyopathy in pigs (*Sus scrofa domestica*). *Lab Anim Sci* 1996; 46: 310-4.
- Ignotz RA, Massague J. Transforming growth factor-beta stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix. *J Biol Chem* 1986; 261: 4337-45.
- Iida K, Yutani C, Imakita M, Ishibashi-Ueda H. Comparison of percentage area of myocardial fibrosis and disarray in patients with classical form and dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol* 1998; 32: 173-80.
- Ito T, Suwa M, Tonari S, Okuda N, Kitaura Y. Regional postsystolic shortening in patients with hypertrophic cardiomyopathy: its incidence and characteristics assessed by strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 987-93.
- Kawashima T, Yokota Y, Yokoyama M, Itoh H. Pathological analysis of hypertrophic cardiomyopathy simulating dilated cardiomyopathy. *Acta Pathol Jpn* 1993; 43: 304-12.
- Killich M. Tissue Doppler Imaging: Erstellung von Referenzwerten für Tissue Velocity Imaging, Strain und Strain Rate beim Hund. *Diss med vet, München* 2006: 1-156.
- Kittleson M, Gompf R, Little S. Feline hypertrophic cardiomyopathy: advice for breeders. catvet.homestead.com/hcm_for_breeders_rev_2006.pdf 2006.
- Kittleson MD, Pion PD, Mekhamer Y. Hypertrophic cardiomyopathy in a group of highly interrelated maine coon cats. *J Vet Intern Med* 1993; 7: 117.
- Kittleson MD, Kienle RD. *Small Animal Cardiovascular Medicine*, 1st ed. St. Louis: Mosby 1998: 1-560.
- Kittleson MD, Meurs KM, Munro MJ, Kittleson JA, Liu SK, Pion PD, Towbin JA. Familial hypertrophic cardiomyopathy in Maine Coon cats: an animal model of human disease. *Circulation* 1999; 99: 3172-80.
- Koffas H, Dukes-McEwan J, Corcoran BM, Moran CM, French A, Sboros V, Simpson K, McDicken WN. Pulsed tissue Doppler imaging in normal cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 65-77.
- Koffas H, Dukes-McEwan J, Corcoran BM, Moran CM, French A, Sboros V, Simpson K, Anderson T, McDicken WN. Colour M-mode tissue Doppler imaging in healthy cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Small Anim Pract* 2008; 49: 330-8.
- Kowalski M, Kukulski T, Jamal F, D'Hooge J, Weidemann F, Rademakers F, Bijmens B, Hatle L, Sutherland GR. Can natural strain and strain rate quantify regional myocardial deformation? A study in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27: 1087-97.
- Krams R, Kofflard MJ, Duncker DJ, Von Birgelen C, Carlier S, Kliffen M, ten Cate FJ, Serruys PW. Decreased coronary flow reserve in hypertrophic cardiomyopathy is related to remodeling of the coronary microcirculation. *Circulation* 1998; 97: 230-3.

- Kraus MS, Calvert CA, Jacobs GJ. Hypertrophic cardiomyopathy in a litter of five mixed-breed cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999; 35: 293-6.
- Kudelka AM, Turner DA, Liebson PR, Macioch JE, Wang JZ, Barron JT. Comparison of cine magnetic resonance imaging and Doppler echocardiography for evaluation of left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol* 1997; 80: 384-6.
- Kukulski T, Voigt JU, Wilkeshoff UM, Strotmann JM, Wranne B, Hatle L, Sutherland GR. A comparison of regional myocardial velocity information derived by pulsed and color Doppler techniques: an in vitro and in vivo study. *Echocardiography* 2000; 17: 639-51.
- Lakatta EG, Gerstenblith G, Angell CS, Shock NW, Weisfeldt ML. Prolonged contraction duration in aged myocardium. *J Clin Invest* 1975; 55: 61-8.
- Lamont LA, Bulmer BJ, Sisson DD, Grimm KA, Tranquilli WJ. Doppler echocardiographic effects of medetomidine on dynamic left ventricular outflow tract obstruction in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221: 1276-81.
- Landstrom AP, Weisleder N, Batalden KB, Bos JM, Tester DJ, Ommen SR, Wehrens XH, Claycomb WC, Ko JK, Hwang M, Pan Z, Ma J, Ackerman MJ. Mutations in JPH2-encoded junctophilin-2 associated with hypertrophic cardiomyopathy in humans. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 42: 1026-35.
- Lecarpentier Y, Vignier N, Oliviero P, Guellich A, Carrier L, Coirault C. Cardiac myosin-binding protein C modulates the tuning of the molecular motor in the heart. *Biophys J* 2008; 95: 720-8.
- Lefbom BK, Rosenthal SL, Tyrrell WD, Saunders TG, Ferguson MJ, Rush JE, Lesser MB. Severe Hypertrophic Cardiomyopathy in 10 young Ragdoll cats. *J Vet Intern Med* 2001; 15: 308.
- Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 1021-9.
- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.
- Lim DS, Lutucuta S, Bachireddy P, Youker K, Evans A, Entman M, Roberts R, Marian AJ. Angiotensin II blockade reverses myocardial fibrosis in a transgenic mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103: 789-91.
- Lind JM, Chiu C, Ingles J, Yeates L, Humphries SE, Heather AK, Semsarian C. Sex hormone receptor gene variation associated with phenotype in male hypertrophic cardiomyopathy patients. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 45: 217-22.
- Liu SK, Tilley LP, Lord PF. Feline cardiomyopathy. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab* 1975; 10: 627-40.
- Liu SK, Maron BJ, Tilley LP. Feline hypertrophic cardiomyopathy: gross anatomic and quantitative histologic features. *Am J Pathol* 1981; 102: 388-95.
- Liu SK, Roberts WC, Maron BJ. Comparison of morphologic findings in spontaneously occurring hypertrophic cardiomyopathy in humans, cats and dogs. *Am J Cardiol* 1993; 72: 944-51.
- MacDonald KA, Kittleson MD, Reed T, Larson R, Kass P, Wisner ER. Quantification of left ventricular mass using cardiac magnetic resonance

- imaging compared with echocardiography in domestic cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2005a; 46: 192-9.
- MacDonald KA, Wisner ER, Larson RF, Klose T, Kass PH, Kittleson MD. Comparison of myocardial contrast enhancement via cardiac magnetic resonance imaging in healthy cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Vet Res* 2005b; 66: 1891-4.
- MacDonald KA, Kittleson MD, Larson RF, Kass P, Klose T, Wisner ER. The effect of ramipril on left ventricular mass, myocardial fibrosis, diastolic function, and plasma neurohormones in Maine Coon cats with familial hypertrophic cardiomyopathy without heart failure. *J Vet Intern Med* 2006a; 20: 1093-105.
- MacDonald KA, Kittleson MD, Garcia-Nolen T, Larson RF, Wisner ER. Tissue Doppler imaging and gradient echo cardiac magnetic resonance imaging in normal cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2006b; 20: 627-34.
- MacDonald KA, Kittleson MD, Kass PH, Meurs KM. Tissue Doppler imaging in Maine Coon cats with a mutation of myosin binding protein C with or without hypertrophy. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 232-7.
- MacDonald KA, Kittleson MD, Kass PH, White SD. Effect of spironolactone on diastolic function and left ventricular mass in Maine Coon cats with familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 335-41.
- MacLean HN, Abbott JA, Ward DL, Huckle WR, Sisson DD, Pyle RL. N-terminal atrial natriuretic peptide immunoreactivity in plasma of cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 284-9.
- Marian AJ, Yu QT, Mann DL, Graham FL, Roberts R. Expression of a mutation causing hypertrophic cardiomyopathy disrupts sarcomere assembly in adult feline cardiac myocytes. *Circ Res* 1995; 77: 98-106.
- Marian AJ, Roberts R. Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92: 1336-47.
- Marian AJ. Pathogenesis of diverse clinical and pathological phenotypes in hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2000; 355: 58-60.
- Marian AJ, Salek L, Lutucuta S. Molecular genetics and pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy. *Minerva Med* 2001; 92: 435-51.
- Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE. Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. A wide angle, two dimensional echocardiographic study of 125 patients. *Am J Cardiol* 1981; 48: 418-28.
- Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986a; 8: 545-57.
- Maron BJ, Spirito P, Wesley Y, Arce J. Development and progression of left ventricular hypertrophy in children with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1986b; 315: 610-4.
- Maron BJ, Wolfson JK, Roberts WC. Relation between extent of cardiac muscle cell disorganization and left ventricular wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 70: 785-90.
- Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 1995; 92: 785-9.

- Maron BJ, Spirito P. Implications of left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1339-44.
- Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *Jama* 2002; 287: 1308-20.
- Maron BJ. Contemporary considerations for risk stratification, sudden death and prevention in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2003; 89: 977-8.
- Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, Shah PM, Spencer WH, 3rd, Spirito P, Ten Cate FJ, Wigle ED. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1687-713.
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association scientific statement from the council on clinical cardiology, heart failure and transplantation committee; quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups; and council on epidemiology and prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807-16.
- Martin I, Vandewoude S, Boon J. Left ventricular hypertrophy in a closed colony of Persian cats. *J Vet Intern Med* 1994; 8: 143.
- Matsumura Y, Elliott PM, Virdee MS, Sorajja P, Doi Y, McKenna WJ. Left ventricular diastolic function assessed using Doppler tissue imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relation to symptoms and exercise capacity. *Heart* 2002; 87: 247-51.
- Meurs KM, Kittleson MD, Towbin JA, Ware W. Familial systolic anterior motion of the mitral valve and/or Hypertrophic Cardiomyopathy is apparently inherited as an autosomal trait in a family of American Shorthair cats. *J Vet Intern Med* 1997; 11: 138.
- Meurs KM, Sanchez X, David RM, Bowles NE, Towbin JA, Reiser PJ, Kittleson JA, Munro MJ, Dryburgh K, Macdonald KA, Kittleson MD. A cardiac myosin binding protein C mutation in the Maine Coon cat with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 3587-93.
- Meurs KM, Norgard MM, Ederer MM, Hendrix KP, Kittleson MD. A substitution mutation in the myosin binding protein C gene in ragdoll hypertrophic cardiomyopathy. *Genomics* 2007; 90: 261-4.
- Meurs KM, Norgard MM, Kuan M, Haggstrom J, Kittleson M. Analysis of 8 sarcomeric candidate genes for feline hypertrophic cardiomyopathy mutations in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 840-3.
- Mifune M, Sasamura H, Shimizu-Hirota R, Miyazaki H, Saruta T. Angiotensin II type 2 receptors stimulate collagen synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 2000; 36: 845-50.
- Modesto KM, Cauduro S, Dispenzieri A, Khandheria B, Belohlavek M, Lysyansky P, Friedman Z, Gertz M, Abraham TP. Two-dimensional acoustic pattern derived strain parameters closely correlate with one-dimensional tissue Doppler derived strain measurements. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 315-21.
- Munagala VK, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Association of newer diastolic function parameters with age in

- healthy subjects: a population-based study. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 1049-56.
- Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1527-33.
- Nagueh SF, Kopelen HA, Lim DS, Zoghbi WA, Quinones MA, Roberts R, Marian AJ. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial contraction and relaxation abnormalities, irrespective of cardiac hypertrophy, in a transgenic rabbit model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 102: 1346-50.
- Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, Quinones MA, Roberts R, Marian AJ. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation* 2001; 104: 128-30.
- Nagueh SF, McFalls J, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, Quinones MA, Roberts R, Marian AJ. Tissue Doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease. *Circulation* 2003; 108: 395-8.
- Nakagawa K, Takemura N, Machida N, Kawamura M, Amasaki H, Hirose H. Hypertrophic cardiomyopathy in a mixed breed cat family. *J Vet Med Sci* 2002; 64: 619-21.
- Nikitin NP, Witte KK, Thackray SD, de Silva R, Clark AL, Cleland JG. Longitudinal ventricular function: normal values of atrioventricular annular and myocardial velocities measured with quantitative two-dimensional color Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 906-21.
- Nikitin NP, Witte KK. Application of tissue Doppler imaging in cardiology. *Cardiology* 2004; 101: 170-84.
- Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, Shiota T, Popovic ZB, Martin-Miklovic MG, Weaver JA, Oryszak SJ, Greenberg NL, White RD, Thomas JD. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2034-41.
- Nyberg MT, Koch J, Christiansen M. Intra-allelic genetic heterogeneity of hypertrophic cardiomyopathy in the Maine Coon cat. HGM Poster Abstract, 2007.
- Oki T, Mishiro Y, Yamada H, Onose Y, Matsuoka M, Wakatsuki T, Tabata T, Ito S. Detection of left ventricular regional relaxation abnormalities and asynchrony in patients with hypertrophic cardiomyopathy with the use of tissue Doppler imaging. *Am Heart J* 2000; 139: 497-502.
- Olivotto I, Girolami F, Ackerman MJ, Nistri S, Bos JM, Zachara E, Ommen SR, Theis JL, Vaubel RA, Re F, Armentano C, Poggesi C, Torricelli F, Cecchi F. Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 630-8.
- Ortlepp JR, Vosberg HP, Reith S, Ohme F, Mahon NG, Schroder D, Klues HG, Hanrath P, McKenna WJ. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system associated with expression of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a study of five polymorphic genes in a family with a disease causing mutation in the myosin binding protein C gene. *Heart* 2002; 87: 270-5.

- Pai RG, Gill KS. Amplitudes, durations, and timings of apically directed left ventricular myocardial velocities: II. Systolic and diastolic asynchrony in patients with left ventricular hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 112-8.
- Paige CF, Abbott JA, Elvinger F, Pyle RL. Prevalence of cardiomyopathy in apparently healthy cats. *J Am Vet Med Assoc* 2009; 234: 1398-403.
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 2539-50.
- Perryman MB, Yu QT, Marian AJ, Mares A, Jr., Czernuszewicz G, Ifegwu J, Hill R, Roberts R. Expression of a missense mutation in the messenger RNA for beta-myosin heavy chain in myocardial tissue in hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1992; 90: 271-7.
- Peterson EN, Moise NS, Brown CA, Erb HN, Slater MR. Heterogeneity of hypertrophy in feline hypertrophic heart disease. *J Vet Intern Med* 1993; 7: 183-9.
- Petrie JP. Diastolic Dysfunction: Role in Feline Cardiomyopathy. *ACVIM Proceedings* 2005.
- Pierre-Justin G, Lancellotti P, Pierard LA. What indices quantify regional myocardial function during supine bicycle in healthy subject: natural strain and strain rate? *Int J Cardiol* 2005; 102: 21-31.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
- Pitt B, Rajagopalan S. Aldosterone receptor antagonists for heart failure: current status, future indications. *Cleve Clin J Med* 2006; 73: 257-60, 64-8.
- Pontius JU, Mullikin JC, Smith DR, Lindblad-Toh K, Gnerre S, Clamp M, Chang J, Stephens R, Neelam B, Volfovsky N, Schaffer AA, Agarwala R, Narfstrom K, Murphy WJ, Giger U, Roca AL, Antunes A, Menotti-Raymond M, Yuhki N, Pecon-Slattery J, Johnson WE, Bourque G, Tesler G, O'Brien SJ. Initial sequence and comparative analysis of the cat genome. *Genome Res* 2007; 17: 1675-89.
- Poulsen-Nautrup C, Tobias R. *Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik bei Hund und Katze*, 2nd ed. Hannover: Schlütersche 1998: 24.
- Rajiv C, Vinereanu D, Fraser AG. Tissue Doppler imaging for the evaluation of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 430-6.
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of heart failure epidemic. *Jama* 2003; 289: 194-202.
- Reimer SB, Kittleson MD, Kyles AE. Use of rheolytic thrombectomy in the treatment of feline distal aortic thromboembolism. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 290-6.
- Reith S, Klues HG. Therapy and risk-stratification in hypertrophic cardiomyopathy - a current survey. *Z Kardiol* 2003; 92: 283-93.

- Riesen SC, Kovacevic A, Lombard CW, Amberger C. Echocardiographic screening of purebred cats: an overview from 2002 to 2005. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2007a; 149: 73-6.
- Riesen SC, Kovacevic A, Lombard CW, Amberger C. Prevalence of heart disease in symptomatic cats: an overview from 1998 to 2005. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2007b; 149: 65-71.
- Rush JE, Freeman LM, Brown DJ, Smith FW, Jr. The use of enalapril in the treatment of feline hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Anim Hosp Assoc* 1998; 34: 38-41.
- Rush JE, Freeman LM, Fenollosa NK, Brown DJ. Population and survival characteristics of cats with hypertrophic cardiomyopathy: 260 cases (1990-1999). *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220: 202-7.
- Saba S. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00156429>, University of Pittsburg: 2005-2013.
- Santilli RA, Bussadori C. Doppler echocardiographic study of left ventricular diastole in non-anaesthetized healthy cats. *Vet J* 1998; 156: 203-15.
- Sarkar R, Schiller S, Hartmann K, Wess G. Evaluation der diastolischen Myokardfunktion bei Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie mittels Gewebedoppler. *Tierärztliche Praxis* 2007; 35 (K) 1/2007: A7.
- Schiller S. Farbgewebedoppler bei der herzgesunden Katze: Einfluss von Auswertungsprogrammen, Software- und Aufnahmeeinstellungen auf die Gewebegeschwindigkeit, Strain und Strain Rate. *Diss med vet, München* 2007: 1-186.
- Schinner C. Genetische Assoziation der A31P- und A74T-Polymorphismen im kardialen Myosin binding protein C-Gen mit der feline familiären hypertrophen Kardiomyopathie bei Maine Coon Katzen. *Diss med vet, München* 2008: 1-156.
- Schinner C, Weber K, Hartmann K, Wess G. Genetische Assoziation der A31P - und A74T Polymorphismen mit der feline hypertrophen Kardiomyopathie bei der Maine Coon. *Tierärztliche Praxis Abstract* 2008; 36: A6.
- Schober K, Hart T. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure in cats with hypertrophic cardiomyopathy: value of doppler echocardiography in disease staging. *J Vet Intern Med ECVIM Abstract* 34; 2008; 22 (6): 1263-1491.
- Schober K, Todd A. Echocardiographic assessment of left ventricular geometry and the mitral valve apparatus in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Cardiol* 2010; 12: 1-16.
- Schober KE. Tissue Doppler Imaging in normal cats and cats with heart disease. *ACVIM* 2002.
- Schober KE. Diastolic Function: Update and recent echocardiographic advances *ACVIM* 2002b.
- Schober KE, Fuentes VL, Bonagura JD. Comparison between invasive hemodynamic measurements and noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by use of Doppler echocardiography in healthy anesthetized cats. *Am J Vet Res* 2003; 64: 93-103.
- Schober KE, Maerz I. Assessment of left atrial appendage flow velocity and its relation to spontaneous echocardiographic contrast in 89 cats with myocardial disease. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 120-30.
- Schober KE, Maerz I, Ludwig E, Stern JA. Diagnostic accuracy of electrocardiography and thoracic radiography in the assessment of left

- atrial size in cats: comparison with transthoracic 2-dimensional echocardiography. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 709-18.
- Schober KE. Konventionelle und Doppler Echokardiographie für die Diagnose des kongestiven Herzversagens. WSAVA Congress, Geneve, Switzerland 2010.
- Schwartzkopff B, Mundhenke M, Strauer BE. Alterations of the architecture of subendocardial arterioles in patients with hypertrophic cardiomyopathy and impaired coronary vasodilator reserve: a possible cause for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1089-96.
- Seggewiss H, Rigopoulos A. Management of hypertrophic cardiomyopathy in children. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 663-72.
- Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 2001; 104: 557-67.
- Senbonmatsu T, Ichihara S, Price E, Jr., Gaffney FA, Inagami T. Evidence for angiotensin II type 2 receptor-mediated cardiac myocyte enlargement during in vivo pressure overload. *J Clin Invest* 2000; 106: R25-9.
- Sherrid MV. Dynamic Left Ventricular Outflow Obstruction in Hypertrophic Cardiomyopathy Revisited: Significance, Pathogenesis, and Treatment. *Cardiol Rev* 1998; 6: 135-45.
- Sherrid MV, Gunsburg D, Sharma A. Medical treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2: 148-53.
- Shimizu M, Tanaka R, Uchida M, Orito K, Shimamura S, Yamane Y. Effect of Angiotensin II Type 1 receptor blocker on cardiac angiotensin-converting enzyme and chymase-like activities, and cardiac fibrosis in cardiomyopathic hamsters. *J Vet Med Sci* 2006; 68: 227-33.
- Simpson KE, Devine BC, Gunn-Moore DA, French AT, Dukes-McEwan J, Koffas H, Moran CM, Corcoran BM. Assessment of the repeatability of feline echocardiography using conventional echocardiography and spectral pulse-wave Doppler tissue imaging techniques. *Vet Radiol Ultrasound* 2007; 48: 58-68.
- Simpson KE, Gunn-Moore DA, Shaw DJ, French AT, Dukes-McEwan J, Moran CM, Corcoran BM. Pulsed-wave Doppler tissue imaging velocities in normal geriatric cats and geriatric cats with primary or systemic diseases linked to specific cardiomyopathies in humans, and the influence of age and heart rate upon these velocities. *J Feline Med Surg* 2009; 11: 293-304.
- Skulstad H, Edvardsen T, Urheim S, Rabben SI, Stugaard M, Lyseggen E, Ihlen H, Smiseth OA. Postsystolic shortening in ischemic myocardium: active contraction or passive recoil? *Circulation* 2002; 106: 718-24.
- Smith CE, Rozanski EA, Freeman LM, Brown DJ, Goodman JS, Rush JE. Use of low molecular weight heparin in cats: 57 cases (1999-2003). *J Am Vet Med Assoc* 2004; 225: 1237-41.
- Smith SA, Tobias AH. Feline arterial thromboembolism: an update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34: 1245-71.
- Snyder PS, Sadek D, Jones GL. Effect of amlodipine on echocardiographic variables in cats with systemic hypertension. *J Vet Intern Med* 2001; 15: 52-6.
- Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 474-80.
- Song JM, Kim JH, Kim YH, Lee SW, Yoon YJ, Kim J, Kang DH, Song JK. Temporal changes and histologic relation of postsystolic thickening in an

- animal model of acute ischemia and reperfusion. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 409-14.
- Sparkes AH, Caney SM, King MC, Gruffydd-Jones TJ. Inter- and intraindividual variation in Doppler ultrasonic indirect blood pressure measurements in healthy cats. *J Vet Intern Med* 1999; 13: 314-8.
- Spirito P, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Occurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 60: 123-9.
- Spirito P, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and occurrence of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1521-6.
- Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336: 775-85.
- Staessen J, Lijnen P, Fagard R, Verschueren LJ, Amery A. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *J Endocrinol* 1981; 91: 457-65.
- Stokol T, Brooks M, Rush JE, Rishniw M, Erb H, Rozanski E, Kraus MS, Gelzer AR. Hypercoagulability in cats with cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 546-52.
- Storaa C, Aberg P, Lind B, Brodin LA. Effect of angular error on tissue Doppler velocities and strain. *Echocardiography* 2003; 20: 581-7.
- Storaa C, Lind B, Brodin LA. Distribution of left ventricular longitudinal peak systolic strain and impact of low frame rate. *Ultrasound Med Biol* 2004; 30: 1049-55.
- Stoylen A, Ingul CB, Torp H. Strain and strain rate parametric imaging. A new method for post processing to 3-/4-dimensional images from three standard apical planes. Preliminary data on feasibility, artefact and regional dyssynergy visualisation. *Cardiovasc Ultrasound* 2003; 1: 11.
- Stoylen A. Problems and pitfalls in strain rate imaging. Homepage Norwegian University of Science and Technology, 2004.
- Stoylen A. Problems and pitfalls of strain rate imaging. Homepage Norwegian University of Science and Technology 2005.
- Struthers AD. Aldosterone escape during ACE inhibitor therapy in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl N: 103-6.
- Sun JP, Chinchoy E, Donal E, Popovic ZB, Perlic G, Asher CR, Greenberg NL, Grimm RA, Wilkoff BL, Thomas JD. Evaluation of ventricular synchrony using novel Doppler echocardiographic indices in patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2004a; 17: 845-50.
- Sun JP, Popovic ZB, Greenberg NL, Xu XF, Asher CR, Stewart WJ, Thomas JD. Noninvasive quantification of regional myocardial function using Doppler-derived velocity, displacement, strain rate, and strain in healthy volunteers: effects of aging. *J Am Soc Echocardiogr* 2004b; 17: 132-8.
- Sutherland G, Hatle L, Claus P, D'Hooge J, Bijnens B (2006) Doppler Myokardial Imaging, Hasselt, Belgium. 1-349
- Suzuki G, Morita H, Mishima T, Sharov VG, Todor A, Tanhehco EJ, Rudolph AE, McMahan EG, Goldstein S, Sabbah HN. Effects of long-term monotherapy with eplerenone, a novel aldosterone blocker, on progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *Circulation* 2002; 106: 2967-72.
- Tabata T, Oki T, Yamada H, Abe M, Onose Y, Thomas JD. Subendocardial motion in hypertrophic cardiomyopathy: assessment from long- and short-

- axis views by pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 108-15.
- Taillefer M, Di Fruscia R. Benazepril and subclinical feline hypertrophic cardiomyopathy: a prospective, blinded, controlled study. *Can Vet J* 2006; 47: 437-45.
- Takai S, Sakonjo H, Fukuda K, Jin D, Sakaguchi M, Kamoshita K, Ishida K, Sukenaga Y, Miyazaki M. A novel chymase inhibitor, 2-(5-formylamino-6-oxo-2-phenyl-1,6-dihydropyrimidine-1-yl)-N-[[4-dioxo-1-phenyl-7-(2-pyridyloxy)]2-heptyl]acetamide (NK3201), suppressed intimal hyperplasia after balloon injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 304: 841-4.
- Takeda A, Takeda N. Different pathophysiology of cardiac hypertrophy in hypertension and hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 2961-5.
- Taugner FM. Stimulation of the renin-angiotensin system in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Comp Pathol* 2001; 125: 122-9.
- Teske AJ, De Boeck BW, Melman PG, Sieswerda GT, Doevendans PA, Cramer MJ. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound* 2007; 5: 27.
- Thomas WP, Gaber CE, Jacobs GJ, Kaplan PM, Lombard CW, Moise NS, Moses BL. Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology, American College of Veterinary Internal Medicine. *J Vet Intern Med* 1993; 7: 247-52.
- Tilley LP, Liu SK, Gilbertson SR, Wagner BM, Lord PF. Primary myocardial disease in the cat. A model for human cardiomyopathy. *Am J Pathol* 1977; 86: 493-522.
- Tilley LP, Smith WK, Oyama MA, Sleeper MM. *Manual of canine and feline cardiology*, 4th ed. St. Louis: Saunders 2008: 1-443.
- Trambaiolo P, Tonti G, Salustri A, Fedele F, Sutherland G. New insights into regional systolic and diastolic left ventricular function with tissue Doppler echocardiography: from qualitative analysis to a quantitative approach. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 85-96.
- Uechi M, Matsuoka M, Kuwajima E, Kaneko T, Yamashita K, Fukushima U, Ishikawa Y. The effects of the loop diuretics furosemide and torasemide on diuresis in dogs and cats. *J Vet Med Sci* 2003; 65: 1057-61.
- Uechi M, Tanaka Y, Aramaki Y, Hori Y, Ishikawa Y, Ebisawa T, Yamano S. Evaluation of the renin-angiotensin system in cardiac tissues of cats with pressure-overload cardiac hypertrophy. *Am J Vet Res* 2008; 69: 343-8.
- Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000; 102: 1158-64.
- Van Driest SL, Ackerman MJ, Ommen SR, Shakur R, Will ML, Nishimura RA, Tajik AJ, Gersh BJ. Prevalence and severity of "benign" mutations in the beta-myosin heavy chain, cardiac troponin T, and alpha-tropomyosin genes in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 106: 3085-90.
- Van Vleet JF, Ferrans VJ, Weirich WE. Pathologic alterations in hypertrophic and congestive cardiomyopathy of cats. *Am J Vet Res* 1980; 41: 2037-48.
- Varnava AM, Elliott PM, Mahon N, Davies MJ, McKenna WJ. Relation between myocyte disarray and outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001; 88: 275-9.

- Vinereanu D, Khokhar A, Fraser AG. Reproducibility of pulsed wave tissue Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 492-9.
- Voigt JU, Lindenmeier G, Exner B, Regenfus M, Werner D, Reulbach U, Nixdorff U, Flachskampf FA, Daniel WG. Incidence and characteristics of segmental postsystolic longitudinal shortening in normal, acutely ischemic, and scarred myocardium. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 415-23.
- Voigt JU, Flachskampf FA. Strain and strain rate. New and clinically relevant echo parameters of regional myocardial function. *Z Kardiol* 2004; 93: 249-58.
- Wagner T. Tissue-Doppler-Imaging (TDI): Erstellung von Referenzwerten für Tissue Velocity, Strain und Strain-Rate bei der Katze. Diss med vet, München, 2005: 1-133.
- Wang M, Yip GW, Wang AY, Zhang Y, Ho PY, Tse MK, Lam PK, Sanderson JE. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 820-6.
- Wang W. Chronic administration of aldosterone depresses baroreceptor reflex function in the dog. *Hypertension* 1994; 24: 571-5.
- Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS, Levi T, McKenna W, Seidman CE, Seidman JG. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1108-14.
- Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, Suk HJ, Anan R, O'Donoghue A, Spirito P, Matsumori A, Moravec CS, Seidman JG, et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995; 332: 1058-64.
- Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849-65.
- Weber KT, Brilla CG. Myocardial fibrosis and the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 Suppl 1: S48-54.
- Weber KT, Brilla CG, Campbell SE, Reddy HK. Myocardial fibrosis and the concepts of cardioprotection and cardioreparation. *J Hypertens Suppl* 1992; 10: S87-94.
- Weber KT, Brilla CG, Campbell SE, Guarda E, Zhou G, Sriram K. Myocardial fibrosis: role of angiotensin II and aldosterone. *Basic Res Cardiol* 1993; 88 Suppl 1: 107-24.
- Weidemann F, Mertens L, Gewillig M, Sutherland GR. Quantitation of localized abnormal deformation in asymmetric nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: a velocity, strain rate, and strain Doppler myocardial imaging study. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 534-7.
- Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, Claus P, Kowalski M, Hatle L, De Scheerder I, Bijmens B, Rademakers FE. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H792-9.
- Wess G, Daisenberger P, Hirschberger J, Hartmann K. The Utility of NT-proBNP to Detect Early Stages of Hypertrophic Cardiomyopathy in Cats and to Differentiate Disease Stages. *J Vet Intern Med ACVIM Abstract*; 2009; 23 (3): 445-786.
- Wess G, Sarkar R, Hartmann K. Assessment of Left Ventricular Systolic Function by Strain Imaging Echocardiography in Various Stages of Feline Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2010a; 24: 1375-82.

- Wess G, Killich M, Hartmann K. Comparison of pulsed wave and color doppler myocardial velocity imaging in healthy dogs. *J Vet Intern Med* 2010b; 24: 360-366.
- Wess G, Schinner C, Weber K, Kuchenhoff H, Hartmann K. Association of A31P and A74T polymorphisms in the myosin binding protein C3 gene and hypertrophic cardiomyopathy in Maine Coon and other breed cats. *J Vet Intern Med* 2010c; 24: 527-32.
- Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995; 92: 1680-92.
- Wilke A, Funck R, Rupp H, Brilla CG. Effect of the renin-angiotensin-aldosterone system on the cardiac interstitium in heart failure. *Basic Res Cardiol* 1996; 91 Suppl 2: 79-84.
- Wilkenshoff UM, Sovany A, Wigstrom L, Olstad B, Lindstrom L, Engvall J, Janerot-Sjoberg B, Wranne B, Hatle L, Sutherland GR. Regional mean systolic myocardial velocity estimation by real-time color Doppler myocardial imaging: a new technique for quantifying regional systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 683-92.
- Wruck CJ, Funke-Kaiser H, Pufe T, Kusserow H, Menk M, Scheff JH, Kruse ML, Stoll M, Unger T. Regulation of transport of the angiotensin AT2 receptor by a novel membrane-associated Golgi protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 57-64.
- Yamada H, Oki T, Mishiro Y, Tabata T, Abe M, Onose Y, Wakatsuki T, Ito S. Effect of aging on diastolic left ventricular myocardial velocities measured by pulsed tissue Doppler imaging in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999a; 12: 574-81.
- Yamada H, Oki T, Tabata T, Mishiro Y, Abe M, Onose Y, Wakatsuki T, Iuchi A, Ito S. Assessment of the Systolic Left Ventricular Myocardial Velocity Profile and Gradient Using Tissue Doppler Imaging in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Echocardiography* 1999b; 16: 775-83.
- Yang H, Sun JP, Lever HM, Popovic ZB, Drinko JK, Greenberg NL, Shiota T, Thomas JD, Garcia MJ. Use of strain imaging in detecting segmental dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 233-9.
- Yoshiyama M, Omura T, Yoshikawa J. Additive improvement of left ventricular remodeling by aldosterone receptor blockade with eplerenone and angiotensin II type 1 receptor antagonist in rats with myocardial infarction. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2004; 124: 83-9.

X. Anhang**Tabelle 15:** Häufigkeit der einzelnen Katzenrassen in den verschiedenen Stadien der hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) (n: Anzahl der Tiere im jeweiligen Stadium).

| Häufigkeit der Katzenrassen in den verschiedenen Stadien der HCM | | | |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------|
| Stadium HCM | Rasse | Häufigkeit | Prozent (%) |
| Gesund (n = 165) | Europäische Kurzhaarkatze | 86 | 52,1 |
| | Maine Coon | 48 | 29,1 |
| | Perser | 7 | 4,2 |
| | Norwegische Waldkatze | 8 | 4,8 |
| | Siam | 1 | 0,6 |
| | Britisch Kurzhaar | 3 | 1,8 |
| | Perser-Mix | 2 | 1,2 |
| | Sibirische | 2 | 1,2 |
| | Heilige Birma | 2 | 1,2 |
| | Somali | 3 | 1,8 |
| | Bengal | 2 | 1,2 |
| | Türkisch Angora | 1 | 0,6 |
| | Equivocal (n = 9) | Europäische Kurzhaarkatze | 3 |
| Maine Coon | | 2 | 22,2 |
| Perser | | 1 | 11,1 |
| Norwegische Waldkatze | | 1 | 11,1 |
| Siam | | 1 | 11,1 |
| Türkische Kurzhaarkatze | | 1 | 11,1 |
| Mild (n = 25) | Europäische Kurzhaarkatze | 12 | 48,0 |
| | Maine Coon | 2 | 8,0 |
| | Perser | 4 | 16,0 |
| | Norwegische Waldkatze | 1 | 4,0 |
| | Angora | 1 | 4,0 |
| | Langhaar-Mix | 1 | 4,0 |
| | Perser-Mix | 4 | 16,0 |
| | | | |
| Moderat (n = 39) | Europäische Kurzhaarkatze | 27 | 69,2 |
| | Maine Coon | 2 | 5,1 |
| | Perser | 5 | 12,8 |
| | Norwegische Waldkatze | 1 | 2,6 |
| | Britisch Kurzhaar | 1 | 2,6 |
| | Karthäuser | 1 | 2,6 |
| | Perser-Mix | 1 | 2,6 |
| | Maine Coon-Perser-Mix | 1 | 2,6 |
| Hochgradig (n = 42) | Europäische Kurzhaarkatze | 30 | 71,4 |
| | Maine Coon | 2 | 4,8 |
| | Perser | 3 | 7,1 |
| | Norwegische Waldkatze | 1 | 2,4 |
| | Angora | 1 | 2,4 |
| | Norwegische Waldkatze-Mix | 1 | 2,4 |
| | Langhaar-Mix | 1 | 2,4 |
| | Britisch Kurzhaar | 1 | 2,4 |
| | Perser-Mix | 1 | 2,4 |
| Kurzhaar | 1 | 2,4 | |

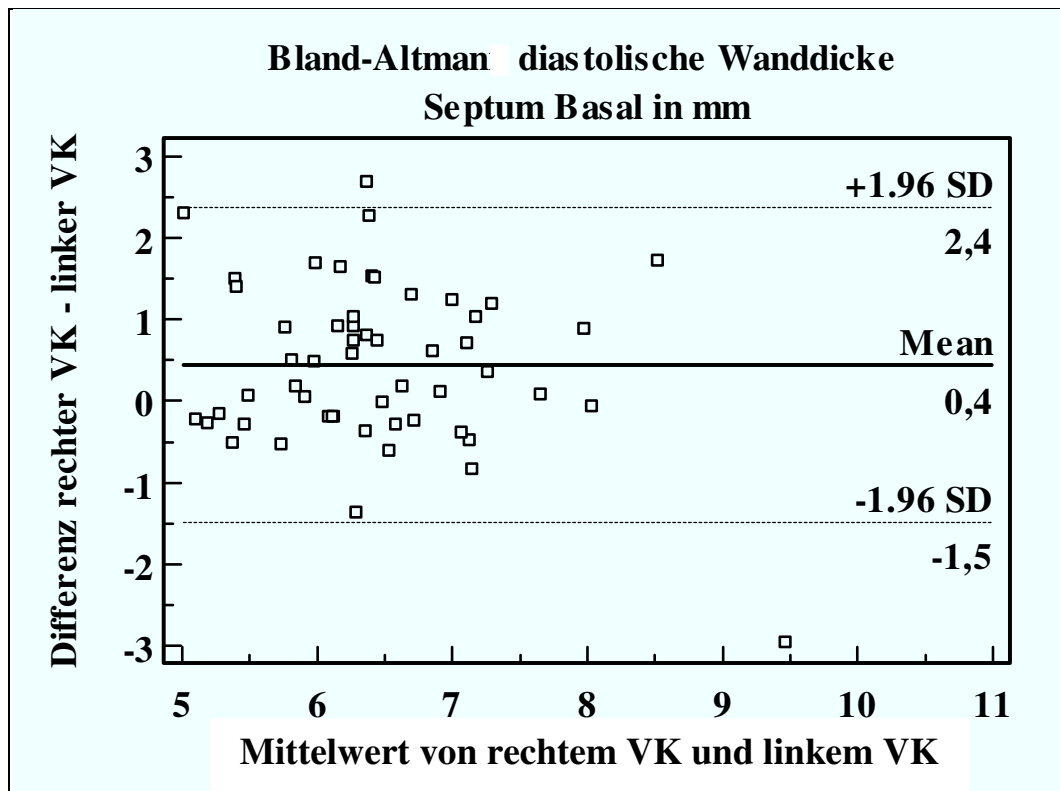


Abbildung 54: Bland-Altman Plot zur Darstellung der Differenzen der Messungen der diastolischen Wanddicke im basalen Septum aus der rechtsparasternalen Längsachse (rechtem VK) und aus dem linksapikalen Vierkammerblick (linkem VK), (SD = Standardabweichung, Mean = Mittelwert).

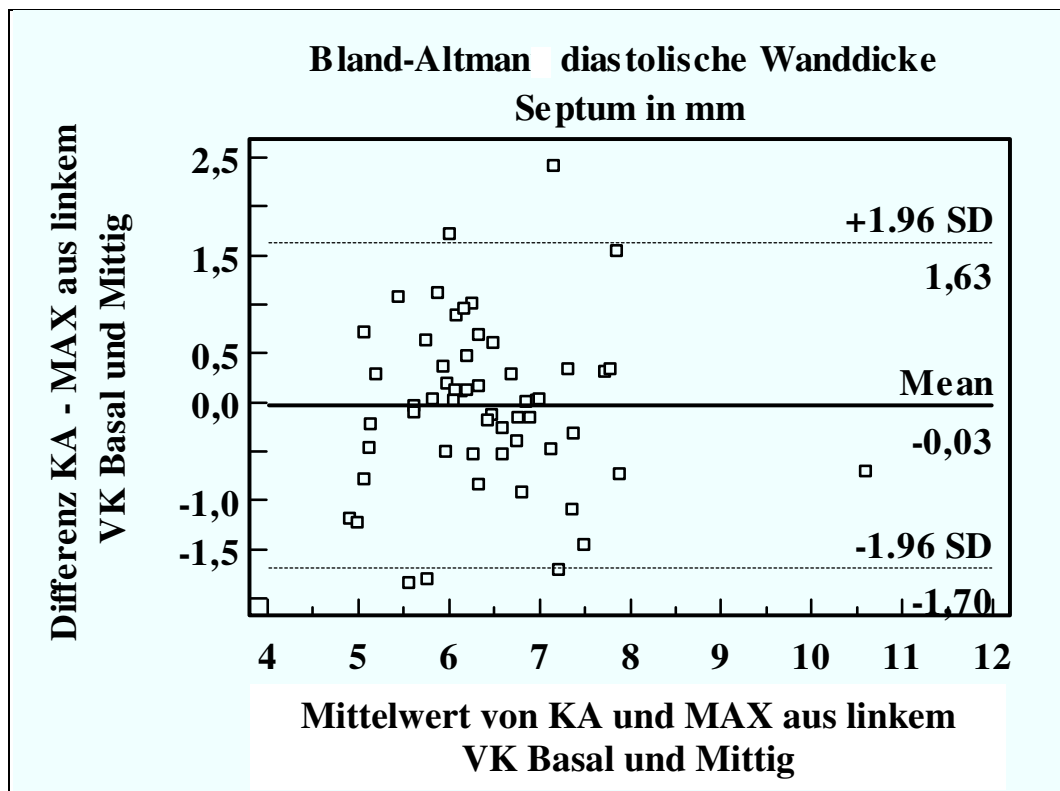


Abbildung 55: Bland-Altman Plot zur Darstellung der Differenzen der Messungen der diastolischen Wanddicke im Septum aus der rechtsparasternalen Kurzachse (KA) und des Maximalwerts des Septums aus dem linksapikalen Vierkammerblick (VK) basal und mittig (SD = Standardabweichung, Mean = Mittelwert).

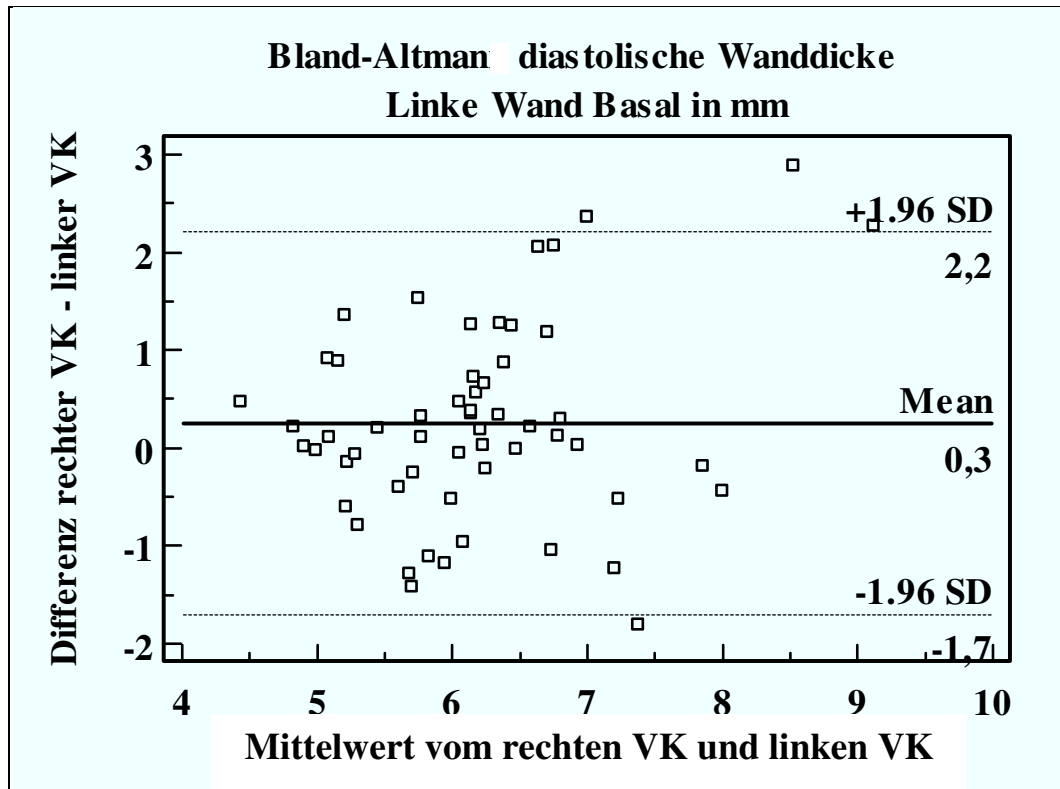


Abbildung 56: Bland-Altman Plot zur Darstellung der Differenzen der Messungen der diastolischen Wanddicke in der basalen linken Wand aus der rechtsparasternalen Längsachse (rechten VK) und aus dem linksapikalen Vierkammerblick (linken VK) (SD = Standardabweichung, Mean = Mittelwert).

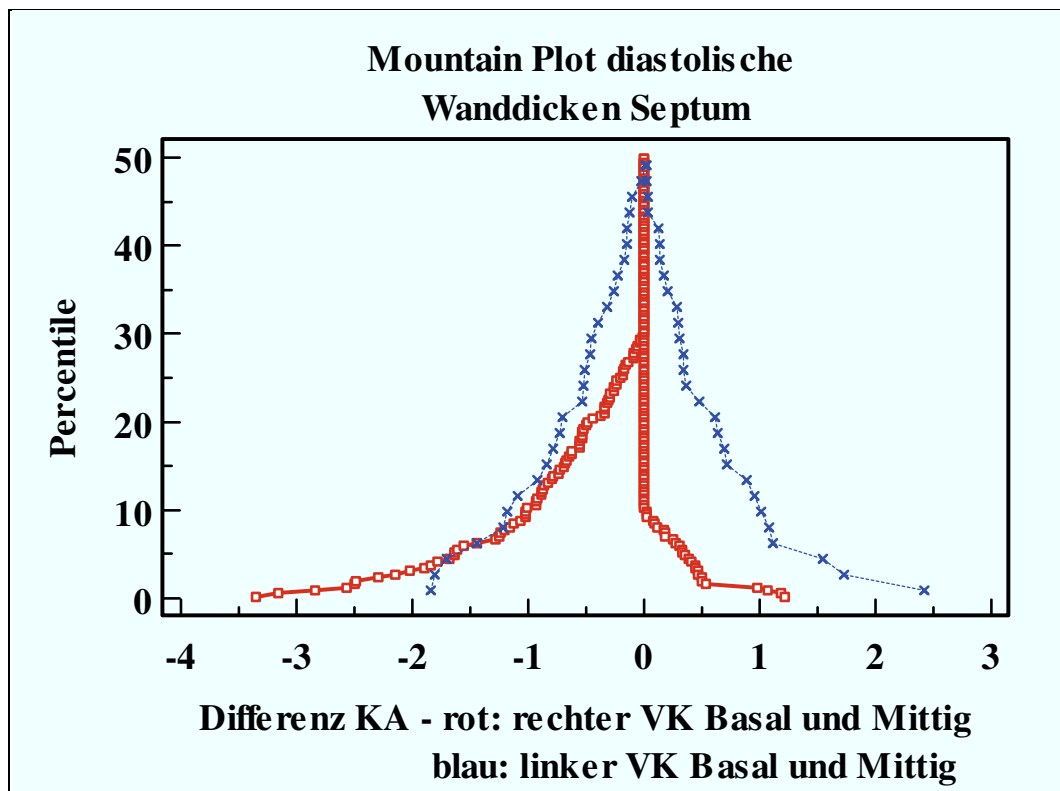


Abbildung 57: Mountainplot zur Darstellung der Perzentile der Differenz der Messung der diastolischen Wanddicke des Septums aus der rechtsparasternalen Kurzsachse (KA) und der rechtsparasternalen Längsachse (rechter VK) (rot) und aus dem linksapikalen Vierkammerblick (linker VK) (blau) basal und mittig.

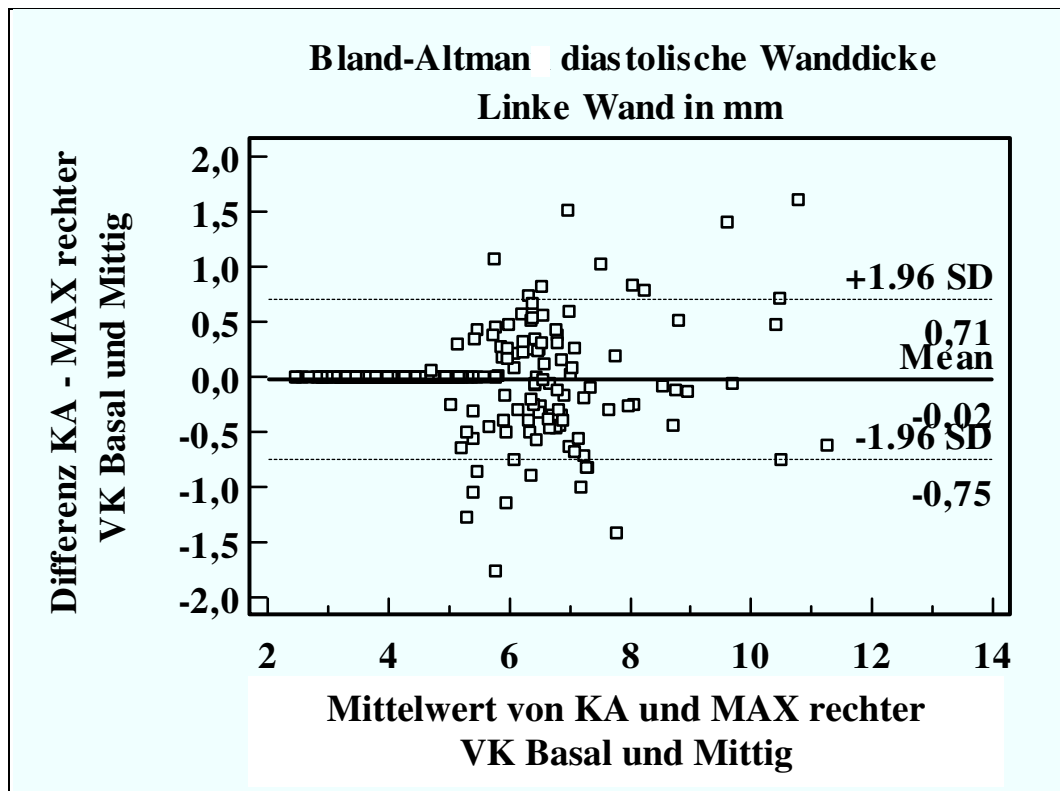


Abbildung 58: Bland-Altman Plot zur Darstellung der Differenzen der Messungen der diastolischen Wanddicke in der linken Wand aus der rechtsparasternalen Kurzachse (KA) und des Maximalwerts der linken Wand aus der rechtsparasternalen Längsachse (rechter VK) basal und mittig (SD = Standardabweichung, Mean = Mittelwert).

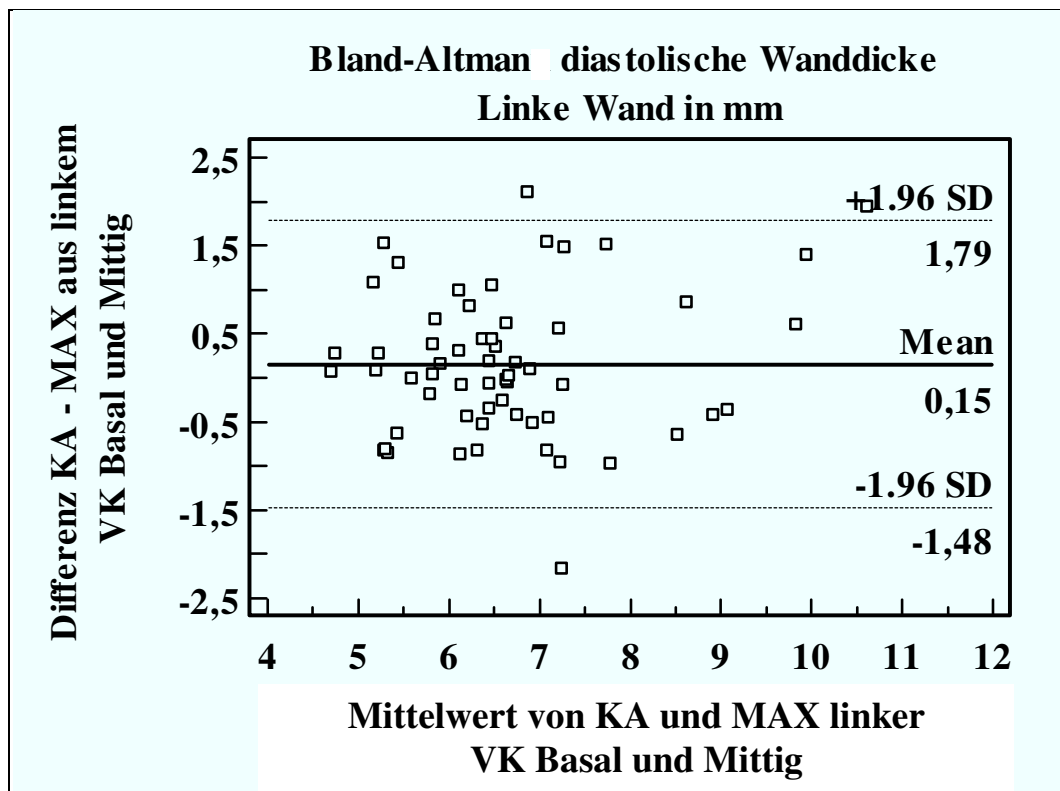


Abbildung 59: Bland-Altman Plot zur Darstellung der Differenzen der Messungen der diastolischen Wanddicke in der linken Wand aus der rechtsparasternalen Kurzachse (KA) und des Maximalwerts des linksapikalen Vierkammerblicks (VK) basal und mittig (SD = Standardabweichung, Mean = Mittelwert).

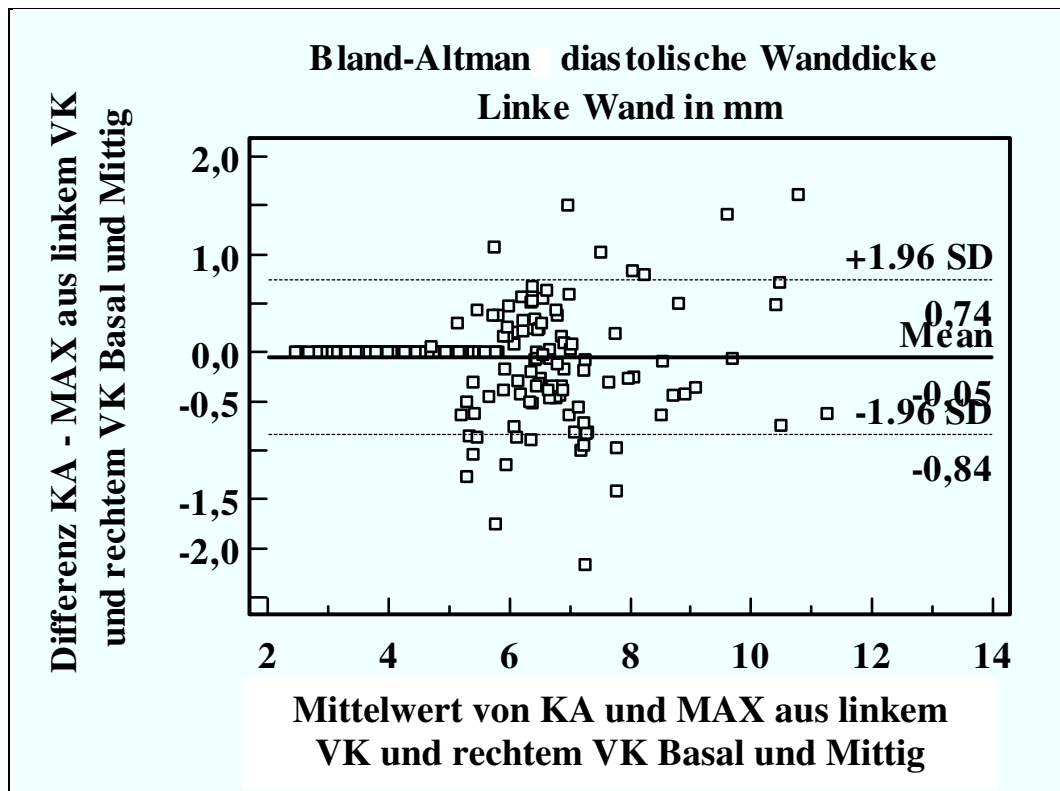


Abbildung 60: Bland-Altman Plot zur Darstellung der Differenzen der Messungen der diastolischen Wanddicke der linken Wand der rechtsparasternalen Kurzachse (KA) und des Maximalwerts des linksapikalen Vierkammerblickes (linkem VK) und der rechtsparasternalen Längsachse (rechtem VK) basal und mittig (SD = Standardabweichung, Mean = Mittelwert).

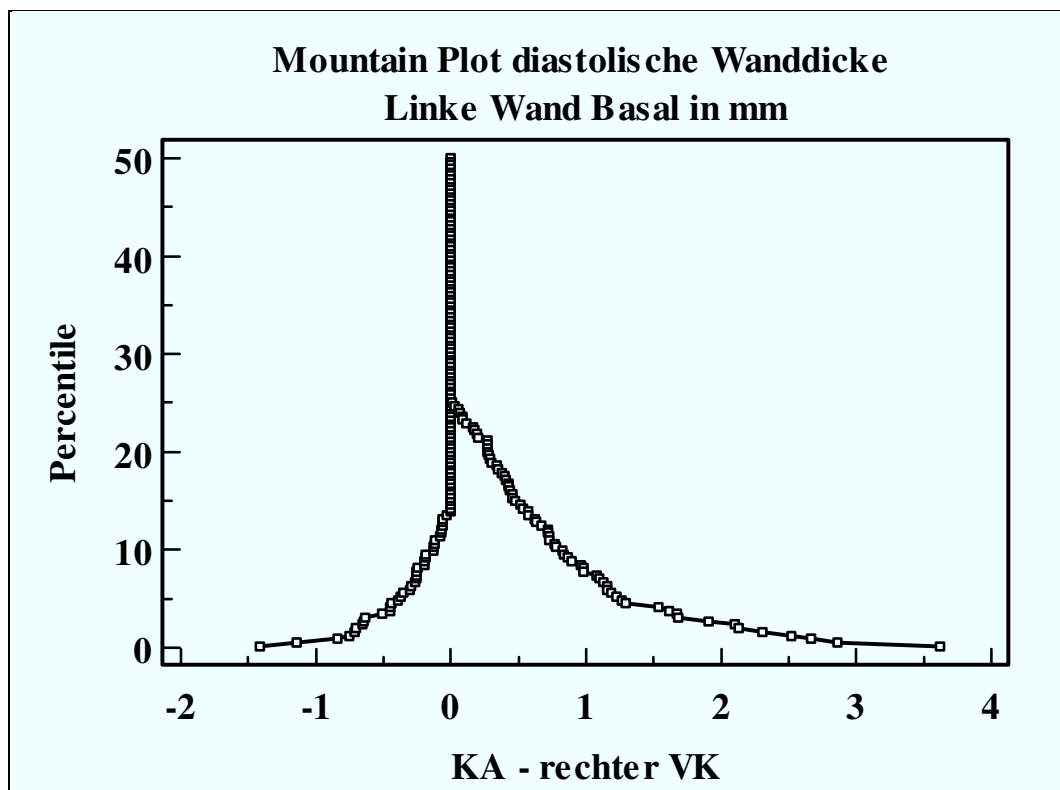


Abbildung 61: Mountainplot zur Darstellung der Perzentile der Messung der diastolischen Wanddicke der basalen linken Wand aus der rechtsparasternalen Kurzachse (KA) und der rechtsparasternalen Längsachse (rechter VK).

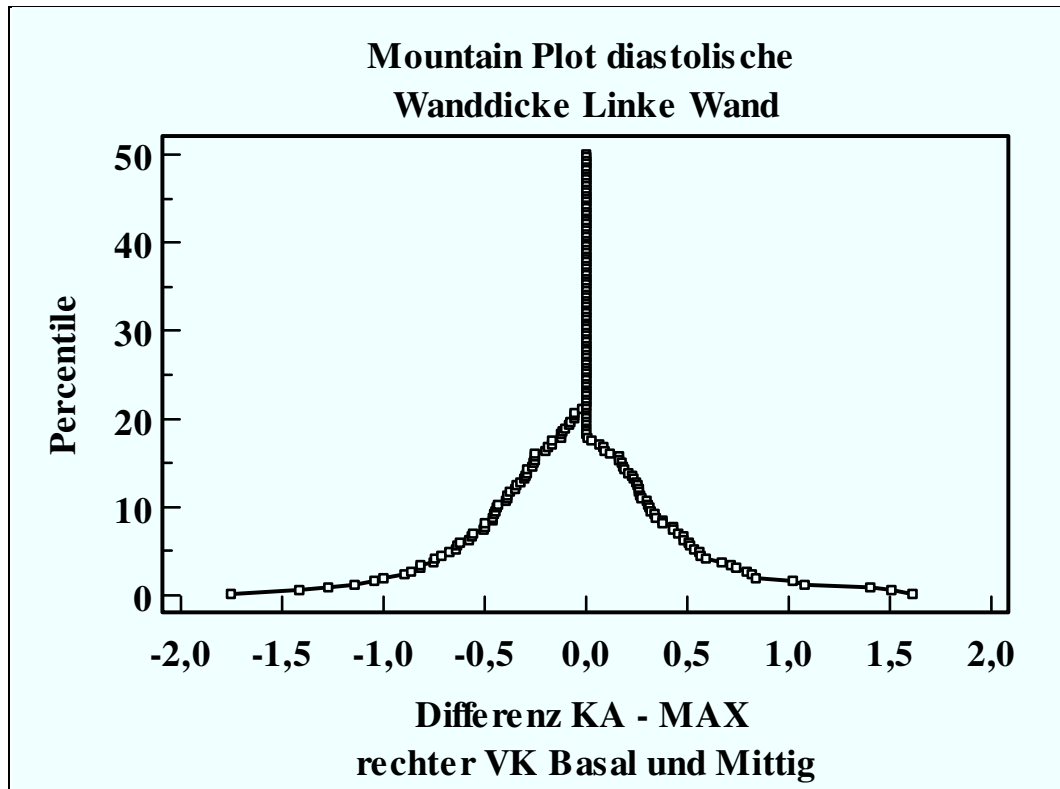


Abbildung 62: Mountainplot zur Darstellung der Perzentile der Differenz der Messung der diastolischen Wanddicke der linken Wand aus der rechtsparasternalen Kurzachse (KA) und des Maximalwerts der rechtsparasternalen Längsachse (rechter VK) basal und mittig.

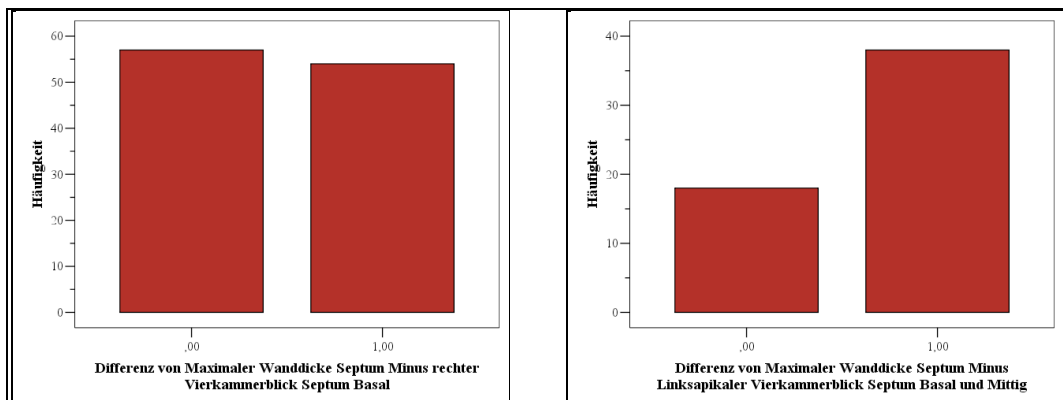


Abbildung 63: Differenzen zur maximalen diastolischen Wanddicke (stimmt überein mit dem diastolischen Maximalwert: ,00; stimmt nicht überein mit dem diastolischen Maximalwert: 1,00; dabei ist ,00: Differenz $\leq 0,1$ und 1,00: Differenz $> 0,1$)

links: Darstellung der Differenz von maximaler diastolischer Wanddicke des Septums und der Wanddicke gemessen in der rechten Längsachse im basalen Septum,

rechts: Darstellung der Differenz von maximaler diastolischer Wanddicke des Septums und der Wanddicke gemessen im linksapikalen Vierkammerblick basal und mittig.

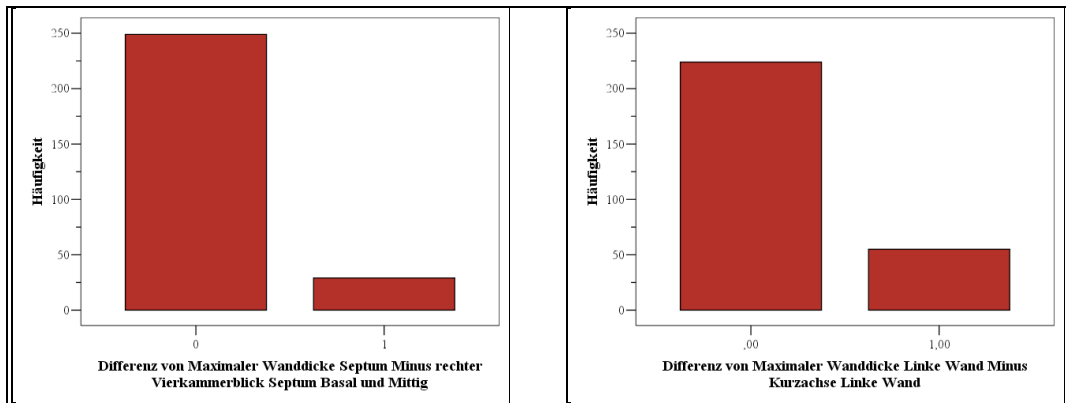


Abbildung 64: Differenzen zur maximalen diastolischen Wanddicke (stimmt überein mit dem diastolischen Maximalwert: 0,00; stimmt nicht überein mit dem diastolischen Maximalwert: 1,00; dabei ist ,00: Differenz $\leq 0,1$ und 1,00: Differenz $> 0,1$)

links: Darstellung der Differenz von maximaler diastolischer Wanddicke des Septums und der Wanddicke gemessen in der rechten Längsachse des Septums basal und mittig,

rechts: Darstellung der Differenz von maximaler diastolischer Wanddicke der linken Wand und der Wanddicke der linken Wand gemessen in der Kurzachse.

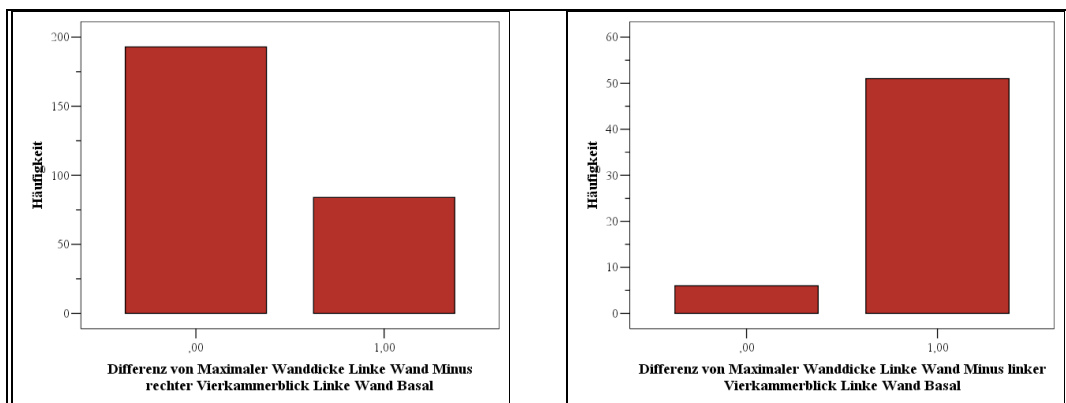


Abbildung 65: Differenzen zur maximalen diastolischen Wanddicke (stimmt überein mit dem diastolischen Maximalwert: ,00; stimmt nicht überein mit dem diastolischen Maximalwert: 1,00; dabei ist ,00: Differenz $\leq 0,1$ und 1,00: Differenz $> 0,1$)

links: Darstellung der Differenz von maximaler diastolischer Wanddicke der linken Wand und der Wanddicke gemessen in der rechten Längsachse in der basalen linken Wand,

rechts: Darstellung der Differenz von maximaler diastolischer Wanddicke der linken Wand und der Wanddicke gemessen im linksapikalen Vierkammerblick der basalen linken Wand.

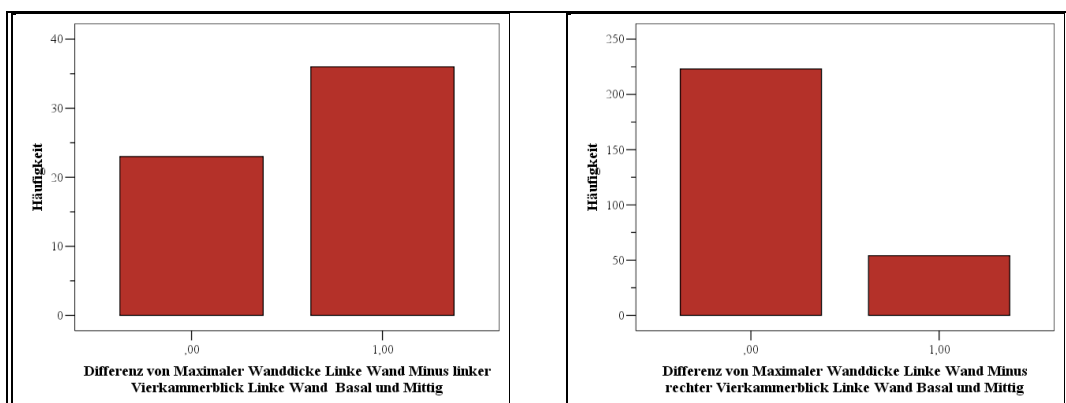


Abbildung 66: Differenzen zur maximalen diastolischen Wanddicke (stimmt überein mit dem diastolischen Maximalwert: ,00; stimmt nicht überein mit dem diastolischen Maximalwert: 1,00; dabei ist ,00: Differenz $\leq 0,1$ und 1,00: Differenz $> 0,1$)

links: Darstellung der Differenz von maximaler diastolischer Wanddicke der linken Wand und der Wanddicke gemessen im linksapikalen Vierkammerblick der linken Wand basal und mittig,

rechts: Darstellung der Differenz von maximaler diastolischer Wanddicke der linken Wand und der Wanddicke gemessen in der rechten Längsachse der linken Wand basal und mittig.

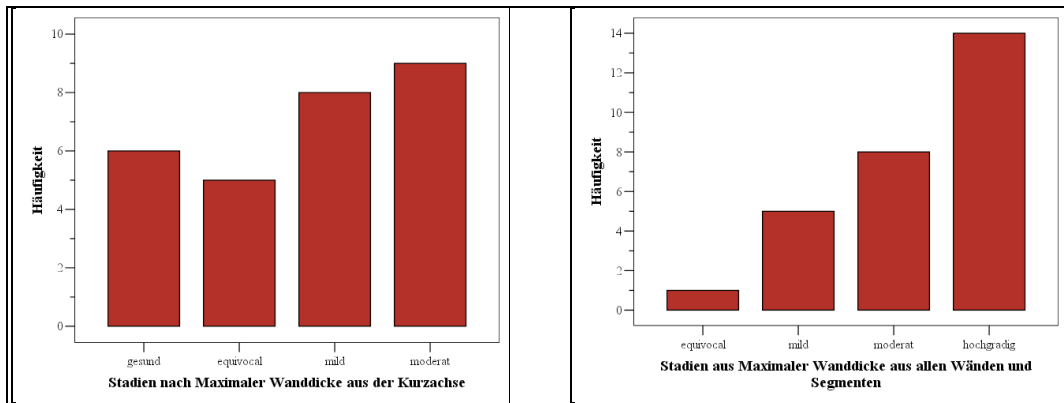


Abbildung 67: Darstellung der Häufigkeiten, die von der Änderung der Stadieneinteilung betroffen waren, bei Einteilung der HCM-Krankheitsstadien nach den maximalen Wanddicken gemessen aus allen drei Schnittebenen basal und mittig und lediglich der parasternalen Kurzachse. In die Stadieneinteilung wurde zum besseren Vergleich ausschließlich die maximale Wanddicke und nicht wie im übrigen Teil der vorliegenden Arbeit das Verhältnis von linkem Vorhof zur Aorta mit einbezogen

links: Stadieneinteilung aus der parasternalen Kurzachse,

rechts: Stadieneinteilung aus der rechten Längsachse, dem linksapikalen Vierklammerblick jeweils basal und mittig und der parasternalen Kurzachse.

Tabelle 16: Anzahl der Signifikanzen der Gewebedopplerparameter zwischen den Mittelwerten der beiden Auswertungsmethoden EchoPAC[®] Q-Analyse und EchoPAC[®] 2D-Strain (TVI: Gewebegeschwindigkeit, SR: Strain Rate, S: systolische Welle, E: frühdiaastolische Welle, A: spätdiaastolische Welle, EA: verschmolzene Welle).

| Gewebedopplerparameter | Signifikant | | | |
|------------------------|-------------|------|------------|------|
| | Septum | | Linke Wand | |
| | Ja | Nein | Ja | nein |
| S (TVI) | 2 | 1 | | 3 |
| E (TVI) | 1 | 2 | 1 | 2 |
| A (TVI) | 2 | 1 | 3 | |
| EA (TVI) | 2 | 1 | 2 | 1 |
| Strain | 3 | | 3 | |
| S (SR) | 1 | 2 | 3 | |
| E (SR) | 1 | 2 | 1 | 2 |
| A (SR) | 1 | 2 | 1 | 2 |
| EA (SR) | 3 | | 2 | 1 |
| Insgesamt | 16 | 11 | 16 | 11 |

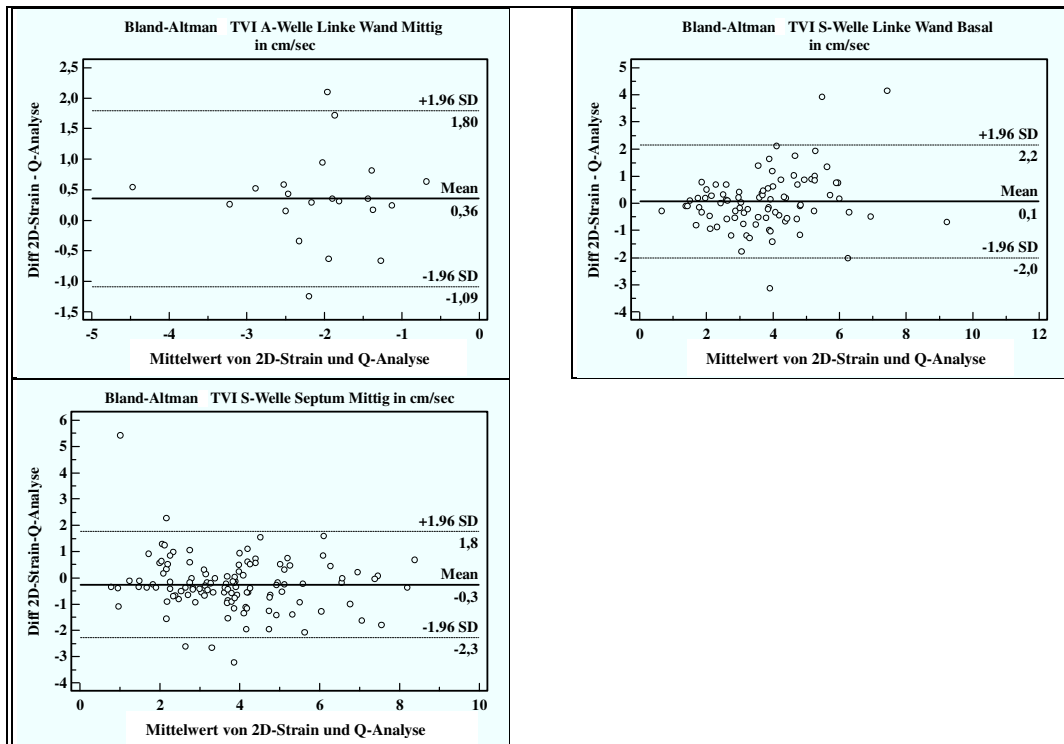


Abbildung 68: Bland-Altman Plots zur Darstellung der Differenzen der Messungen der Gewebesgeschwindigkeit (TVI) mittels der Auswertungsprogramme EchoPAC® 2D-Strain und EchoPAC® Q-Analyse (SD = Standardabweichung, Mean = Mittelwert)

oben links: Spädiastolische A-Welle in der Mitte der linken Wand,
oben rechts: Systolische S-Welle in der basalen linken Wand,
unten links: Systolische S-Welle in der Mitte des Septums.

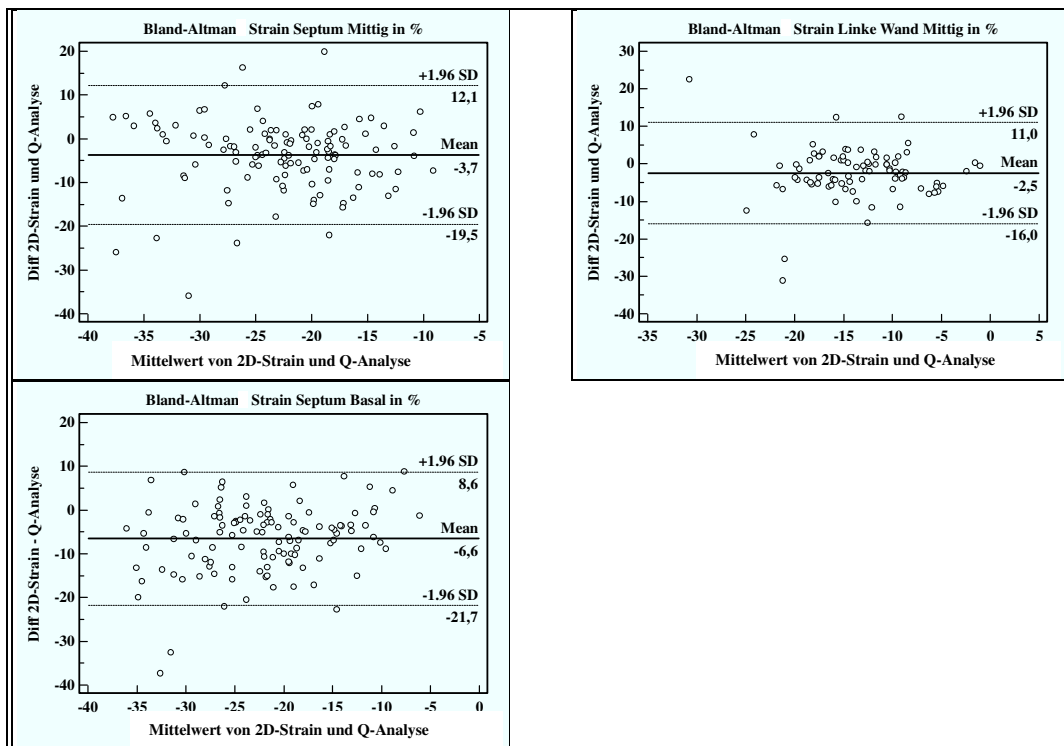


Abbildung 69: Bland-Altman Plots zur Darstellung der Differenzen der Messungen der Strain mittels der Auswertungsprogramme EchoPAC® 2D-Strain und EchoPAC® Q-Analyse (SD = Standardabweichung, Mean = Mittelwert)

oben links: In der Mitte des Septums,
oben rechts: In der Mitte der linken Wand,
unten links: Im basalen Septum.

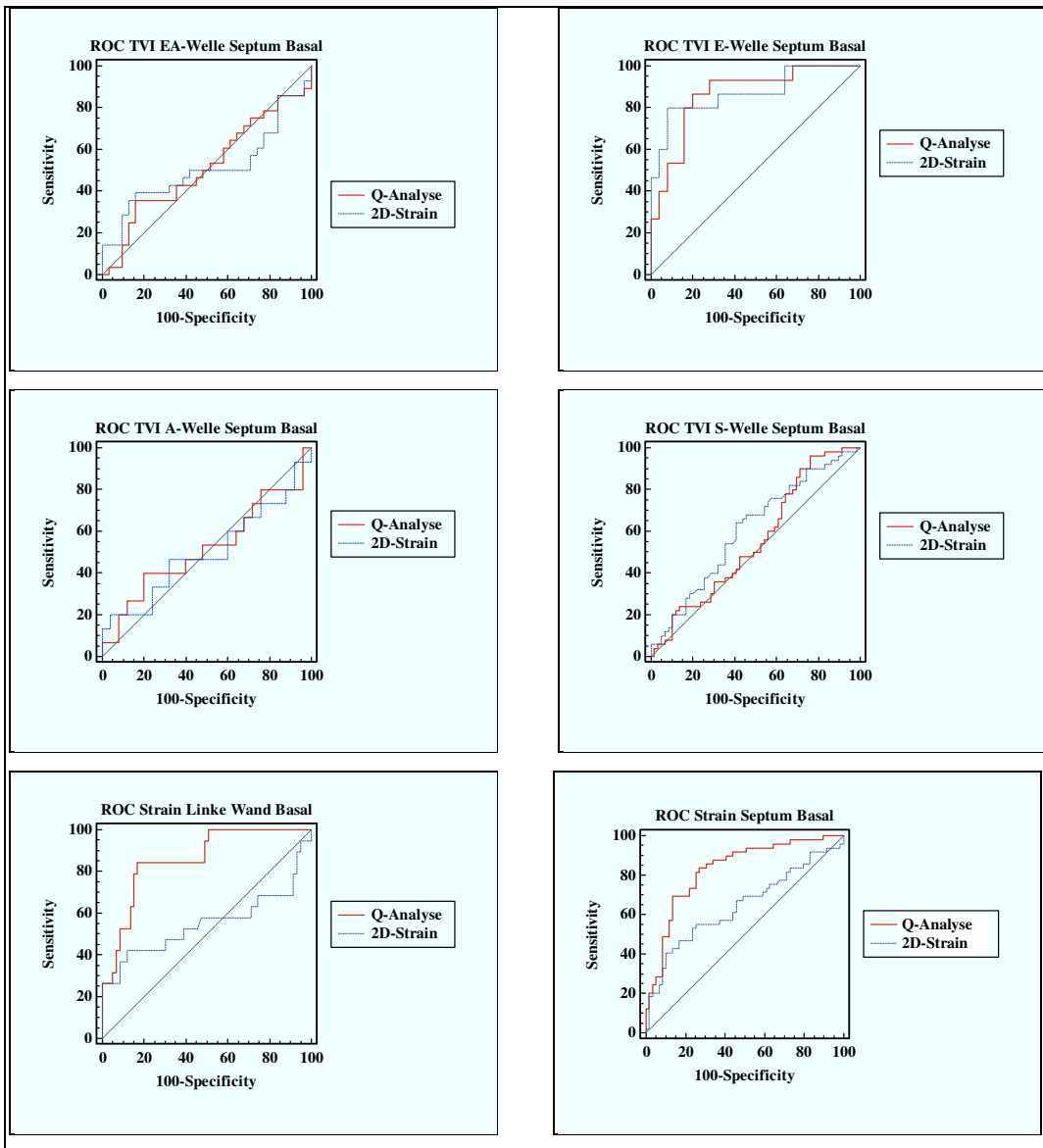


Abbildung 70: ROC-Kurven von EchoPAC® 2D-Strain und EchoPAC® Q-Analyse im Vergleich (TVI = Gewebegeschwindigkeit)

oben links: Gewebegeschwindigkeit der EA-Welle im basalen Septum,

oben rechts: Gewebegeschwindigkeit der E-Welle im basalen Septum,

Mitte links: Gewebegeschwindigkeit der A-Welle im basalen Septum,

Mitte rechts: Gewebegeschwindigkeit der S-Welle im basalen Septum,

unten links: Strain in der basalen linken Wand,

unten rechts: Strain im basalen Septum.

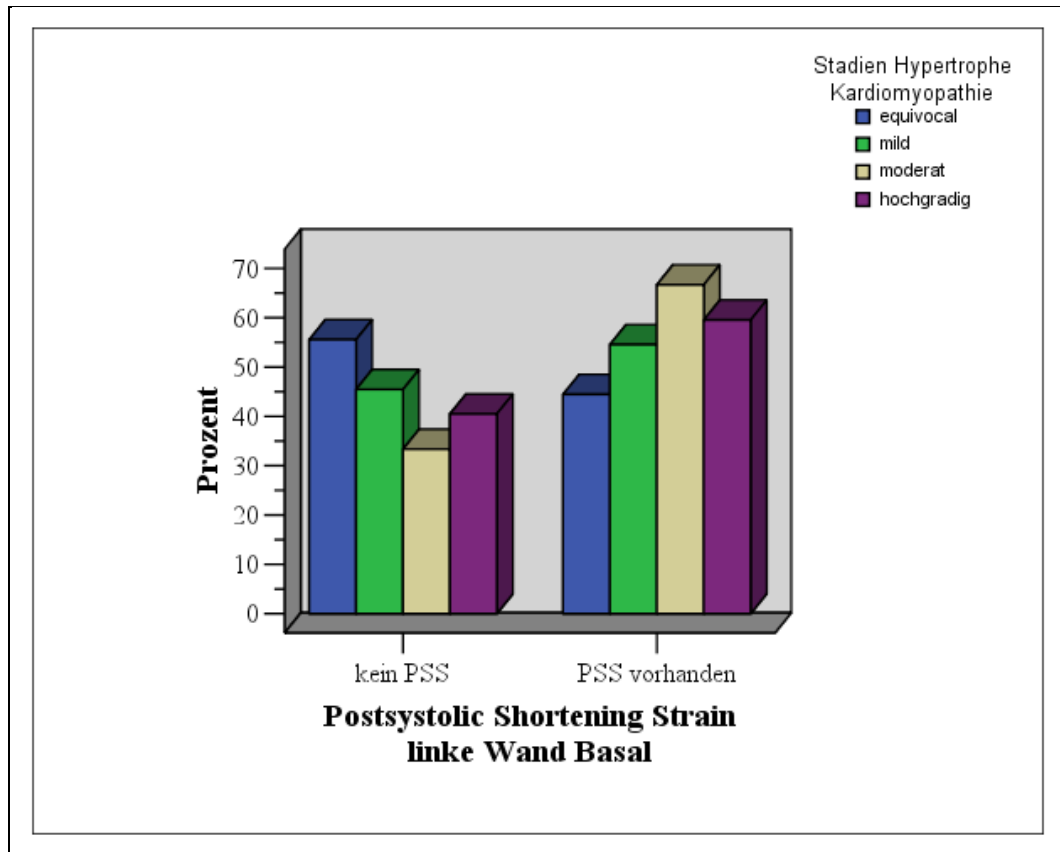


Abbildung 71: Prozentuale Häufigkeit des Auftretens von Postsystolic Shortening in der basalen linken Wand in den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM.

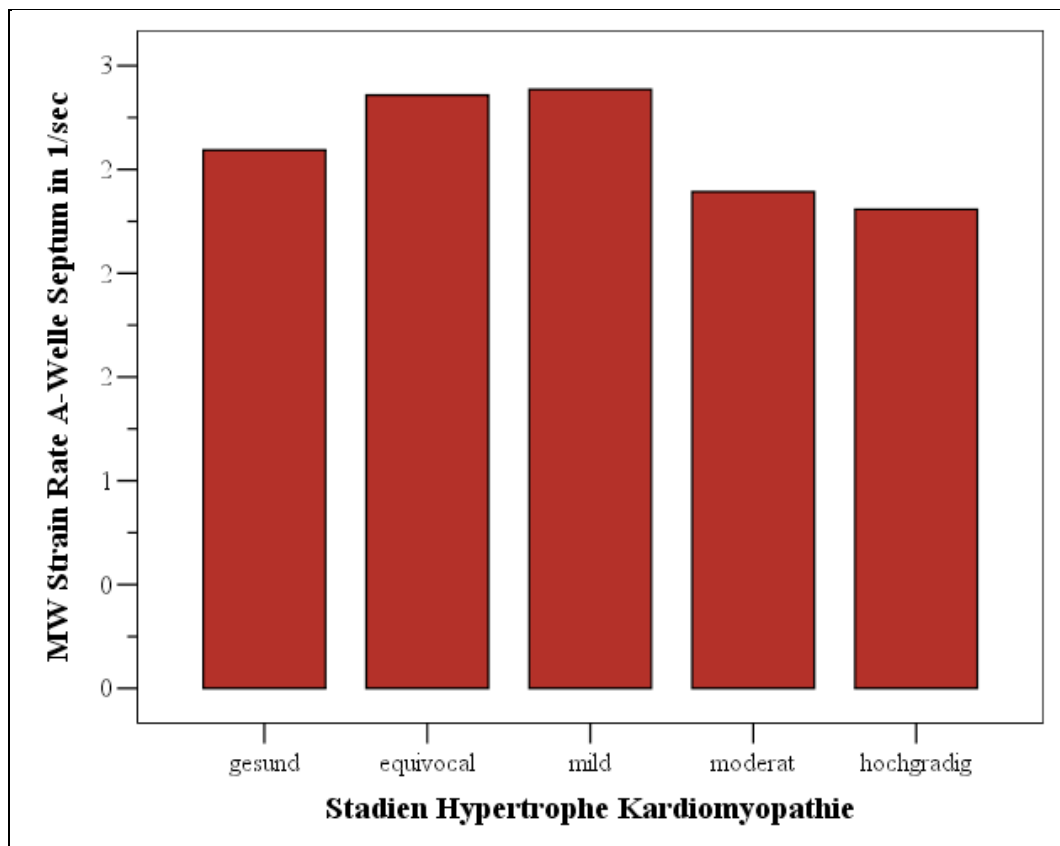


Abbildung 72: Darstellung der Mittelwerte (MW) der Strain Rate der spät-diastolischen A-Welle im Septum in den verschiedenen Krankheitsstadien der HCM.

XI. Danksagung

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei

meiner Doktormutter Katrin Hartmann für die Ermöglichung dieser Doktorarbeit, die wertvollen Korrekturvorschläge und für die fachlichen Anregungen zu dieser Arbeit. Durch Ihr Engagement für die Klinik und Ihre freundliche Persönlichkeit schafft sie ein angenehmes Arbeitsklima und einen Teamgeist, sodass mir die Arbeit in der Klinik sehr viel Freude bereitet hat. Bedanken möchte ich mich außerdem für Ihren immer gewährten persönlichen Zuspruch, wenn er nötig war.

meinem Betreuer Gerhard Wess für die kardiologische Betreuung und Ermöglichung dieser Doktorarbeit wie auch das Vertrauen, das er in mich gesetzt hat, sowie die wissenschaftliche und kardiologische Ausbildung, die er mir zu Teil werden ließ. Er hat mir so meinen größten Wunsch, die Kardiologie zu erlernen, ermöglicht. Ich danke ihm für seine Geduld, seinen Rat und seinen Zuspruch.

meinen Eltern für Ihre Unterstützung, dafür, dass sie da sind, immer hinter mir stehen und mir dies alles ermöglicht haben.

meinem Mann Christoph für alles!! Christoph, ich danke Dir, dass Du mich durch alle Höhen und Tiefen dieser Doktorarbeit begleitet, mich unterstützt und immer an mich geglaubt hast und immer für mich da bist!!

Eberhard Hock für sein Einverständnis, mich immer wenn nötig von der Arbeit freizustellen – ich hätte diese Doktorarbeit sonst nicht in der Zeit geschafft.

Klaus Platz, der mich jederzeit und ohne Bedingungen vertreten hat. Er hat mir dadurch unglaublich den Rücken freigehalten, sodass ich meinen Kopf für die Doktorarbeit frei hatte. Er ist der beste Kollege, den man sich nur wünschen kann.

meinem „alten Kardiologieteam“, allen voran Markus, meinem geduligen „Vizekardiologiechef“, Lisa und Sonja für alles, was sie mir beigebracht haben,

die gute Zusammenarbeit, sowie die schönen (außer-) kardiologischen Stunden und dafür, dass Sie und Tobias die Grundlagen des Gewebedopplers bei gesunden Hunden und Katzen evaluiert haben;

bei Christel und Julia für die gute Zusammenarbeit, die Freundschaft, die schöne Zeit während der Arbeit und in der Freizeit, die wir zusammen verbracht haben, es hat mir sehr viel Spaß mit Euch gemacht;

bei Nicola für Ihre emotionale Unterstützung durch die Endphasen dieser Doktorarbeit hindurch sowie für die Freundschaft, ich freue mich, dass Sie den Weg von München ins Rheinland geschafft hat.

Bibi Fessler für die Freundschaft. Es ist selten, dass man einen Menschen trifft wie Dich und erlebt was wirkliche Freundschaft bedeutet – ich danke Dir, dass Du immer für mich da warst.

Frau Sauter-Louis und Herrn Küchenhoff sowie Nina Langen und Marcus Jansen für die Hilfe bei der statistischen Auswertung dieser Doktorarbeit.

Stefan Lutz für die ganzen Leckereien für Vier- und auch Zweibeiner, die einem die Wochenenden und allabendlichen Einträge und Auswertungen erleichtert haben.

Und zu guter Letzt danke ich meinem Hund Selmo, der durch stundenlanges Schallen einen großen Anteil an meiner kardiologischen Ausbildung hatte und der mich immer wieder zum Lachen bringt und einfach die Freude meines Lebens ist ☺.